Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Note réglementaire

REG2000-16

Isoxaflutole

La matière active, isoxaflutole, et la préparation commerciale, Converge 75 WDG, pour la suppression de graminées et de latifoliées annuelles spécifiques dans les champs de maïs, ont été homologuées pour une durée limitée en vertu de l'article 17.

La présente note réglementaire fournit un sommaire des données examinées et les raisons à l'origine de la décision réglementaire relative à ces produits.

(also available in English)

Le 8 novembre 2000

Ce document est publié par la Division de la gestion des demandes d'homologation et de l'information, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6606D1
2250, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) du ministère de la Santé du Canada a homologué pour une durée limitée le Converge 75 WDG, un herbicide mis au point par Rhône-Poulenc inc. utilisé dans les cultures de maïs. Cet herbicide, dont la matière active est l'isoxaflutole, est efficace contre plusieurs latifoliées et graminées annuelles couramment trouvées dans les secteurs de production du maïs dans l'est du Canada.

Les organismes de réglementation et les établissements de recherche peuvent obtenir les données relatives aux méthodes d'analyse des résidus de l'isoxaflutole dans divers milieux environnementaux en s'adressant à l'ARLA.

La Rhone-Poulenc mènera des études sur des cultures d'assolement comme condition à l'homologation temporaire. À la suite de l'examen des données, l'ARLA diffusera le présent projet de décision réglementaire et fera appel aux commentaires des parties intéressées avant de faire connaître sa décision finale d'homologation.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses usages; classification proposée et projets d'étiquette 1
1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient 1
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active 2
1.3 Détails relatifs aux usages et autres renseignements 4

2.0 Méthodes d'analyse 4
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue 4
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 4
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 5
2.3.1 Méthodes pour résidus multiples appliquées à l'analyse du résidu 5
2.3.2 Méthodes d'analyse de résidus dans les végétaux et les produits végétaux 5
2.3.3 Méthodes d'analyse du résidu dans les aliments d'origine animale 5

3.0 Effets sur la santé humaine 6
3.1 Effets d'importance sanitaire pour les humains et pour les animaux, issus de l'exposition de ceux-ci à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation 6
3.1.1 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion 6
3.1.2 Toxicité aiguë - Matière active de qualité technique et formulation 8
3.1.3 Génotoxicité 8
3.1.4 Toxicité à court terme, toxicité chronique et oncogénécité 9
3.1.5 Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement 18
3.1.6 Neurotoxicité (aiguë et à court terme) 23
3.1.7 Études mécanistes spéciales chez le rat et la souris 24
3.1.8 Résumé d'ensemble des essais toxicologiques 26
3.2 Détermination de la dose journalière admissible 34
3.3 Dose aiguë de référence 34
3.4 Choix d'un effet toxicologique de référence en vue de l'évaluation du risque professionnel ou occasionnel 35
3.5 Limite dans l'eau potable 37
3.6 Effets sur la santé humaine et animale attribuables à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient 37
3.6.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui appliquent l'herbicide 37
3.6.2 Exposition occasionnelle 40
3.6.3 Travailleurs 40

4.0 Résidus 40
4.1 Définition des résidus visés par les limites maximales de résidus 40
4.1.1 Définition des résidus dans le maïs, visés par les limites maximales de résidus 40
4.1.2 Définition des résidus dans les aliments d'origine animale en fonction de la limite maximale de résidus 41
4.2 Innocuité des résidus pour les consommateurs 42
4.3 Innocuité des résidus pour les travailleurs 43
4.4 Limites maximales de résidus proposées et conformité aux limites maximales de résidus existantes 43
4.4.1 Conformité aux limites maximales de résidus existantes au Canada 43
4.4.2 Limites maximales de résidus proposées 43
4.5 Proposition de limites maximales de résidus à l'importation 44
4.6 Matière à écarts, le cas échéant, relativement aux conclusions sur des limites maximales de résidus proposées ou établies 44

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement 44
5.1 Propriétés physico-chimiques 44
5.2 Comportement et devenir dans le sol 44
5.2.1 Phototransformation dans le sol 44
5.2.2 Biotransformation dans les sols aérobies 44
5.2.3 Transformation dans les sols anaérobies 45
5.2.4 Études sur la dissipation dans les sols au champ 47
5.2.5 Mobilité : adsorption et désorption dans le sol 48
5.2.6 Mobilité : lessivage dans les colonnes de sol 48
5.2.7 Mobilité : chromatographie sur couche mince 48
5.2.8 Mobilité : lessivage au champ 48
5.2.9 Concentration prévue dans l'environnement (dans les sols) 49
5.3 Comportement et devenir dans les systèmes aquatiques 49
5.3.1 Hydrolyse 49
5.3.2 Phototransformation dans l'eau 49
5.3.3 Biotransformation aérobie en milieu aquatique 49
5.3.4 Biotransformation anaérobie en milieu aquatique 50
5.3.5 Concentration prévue dans l'environnement (dans l'eau) 51
5.4 Comportement et devenir dans l'atmosphère 51

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 52
6.1 Effets sur des espèces terrestres non ciblées 52
6.1.1 Avifaune sauvage 52
6.1.2 Mammifères sauvages 52
6.1.3 Abeille 52
6.1.4 Arthropodes prédateurs et parasites 52
6.1.5 Lombric 52
6.1.6 Effets sur les microorganismes du sol 52
6.1.7 Végétaux terrestres non ciblés 52

6.2 Effets sur les espèces aquatiques non visées 53
6.2.1 Bioconcentration chez le poisson 53
6.2.2 Poisson 53
6.2.3 Invertébrés aquatiques 54
6.2.4 Algues 54
6.2.5 Plantes aquatiques 54
6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées 54
6.4 Évaluation du risque environnemental 54
6.4.1 Organismes terrestres 54
6.4.2 Organismes aquatiques 56
6.5 Atténuation des risques pour l'environnement 56

7.0 Données et renseignements sur l'efficacité 57
7.1 Efficacité 57
7.1.1 Usages prévus 57
7.1.2 Mode d'action 58
7.1.3 Cultures 58
7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles 58
7.2 Renseignements sur la fréquence observée ou possible de l'acquisition de la résistance 66
7.3 Effets sur le rendement des plantes traitées ou sur les produits de ces plantes, en termes de quantité ou de qualité 66
7.4 Toxicité pour les plantes ciblées (notamment les diverses variétés) ou leurs produits 67
7.5 Observations relatives à des effets secondaires non souhaités ou imprévus 69
7.5.1 Effets sur les cultures subséquentes 69
7.6 Considérations d'ordre économique 69
7.7 Pérennité 70
7.7.1 Recensement des solutions de remplacement 70
7.7.2 Compatibilité avec les pratiques courantes de lutte antiparasitaire, notamment la lutte antiparasitaire intégrée 70
7.7.3 Contribution à la réduction du risque 70
7.8 Conclusion 71
7.8.1 Sommaire 71

8.0 Politique de gestion des substances toxiques 72

9.0 Conclusion 73

10.0 Décision d'homologation 76

Liste des abréviations 77

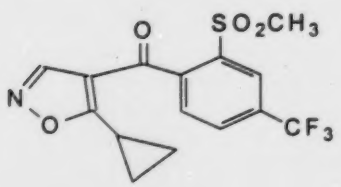
Annexe I Sommaire des études sur la toxicité de l'isoxaflutole (RPA 201772) 79

Annexe II Effets sur les espèces non ciblées 95
Tableau 1 Sommaire de la toxicité de l'isoxaflutole pour des organismes terrestres non visés 95
Tableau 2 Sommaire de la toxicité de l'isoxaflutole sur des organismes aquatiques non visés 96
Tableau 3 Concentration environnementale maximale de l'isoxaflutole prévue sur la végétation immédiatement après l'application de 105 g m. a./ha 97
Tableau 4 Sommaire de l'évaluation du risque pour des organismes terrestres 97
Tableau 5 Sommaire de l'évaluation du risque pour des organismes aquatiques ... 98

Annexe III Efficacité 99
Tableau 1 Allégations avancées et acceptées, relatives au Converge 75 WDG appliqué en traitement prélevée dans les champs de maïs 99
Tableau 2 Allégations avancées et acceptées, relatives au mélange de Converge 75 WDG et d'atrazine appliqué en traitement prélevée dans les champs de maïs 100
Tableau 3 Comparaisons entre parcelles contiguës sur l'efficacité du Converge 75 WDG et de l'Aatrex Nine-0, et du Converge 75 WDG et de l'Aatrex 480 101
Tableau 4 Efficacité entre 43 et 57 JPT du Converge 75 WDG appliqué seul ou en mélange avec l'Aatrex Nine-0 dans un engrais azoté (28-0-0) comme vecteur 102

1.0 La matière active, ses propriétés et ses usages; classification proposée et projets d'étiquette

1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient

Matière active :	isoxaflutole
Utilité :	herbicide
Nom chimique : (Union internationale de chimie pure et appliquée) :	5-cyclopropyl-4-(2-méthylsulfonyl-4-trifluorométhylbenzoyl)isoxazole
(Chemical Abstracts Service [CAS]) :	5-cyclopropyl-4-isoxazolyl [2-(methylsulfonyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl] methanone
Numéro CAS :	141112-29-0
Pureté nominale de la m. a. :	98 %
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre :	Des composés tels que des nitrosamines des dibenzodioxines chlorées, des dibenzofuranes chlorés et l'hexachlorobenzène ne se formeraient pas dans ce produit, faute de précurseurs à la fabrication.
Formule moléculaire :	$C_{15}H_{12}F_3NO_4S$
Masse moléculaire :	359,53
Formule développée :	

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active

Tableau 1.1 Produit de qualité technique : isoxaflutole
Propriétés de la matière active de qualité technique (MAQT), sauf si indiqué MAP (matière active pure)

Propriétés	Résultats	Commentaires
Couleur et état physique	MAP : cristaux blancs MAQT : poudre jaune granulaire	
Odeur	MAP : Inodore MAQT : légère odeur d'acide acétique	
Plage des températures de fusion	MAP : 140 °C MAQT : 13[illegible] 136 °C	
Plage des températures d'ébullition	S.O.	
Densité	MAP : 1,590 g/L MAQT : 1,419g/L	
Pression de vapeur	Temp. (°C) / Pression vap. (Pa) 20 / $3{,}22 \times 10^{-7}$ 25 / $1{,}0 \times 10^{-6}$	Relativement non volatil.
Constante de la loi d'Henry	MAQT : $1{,}87 \times 10^{-5}$ Pa.m^3/mol	Risque peu de se volatiliser dans les cond. observées au champ, à partir des sols humides et à partir de la surface de l'eau.
Spectre d'absorption dans l'ultraviolet/visible (26 °C)	Aucun pic d'absorption à $\lambda > 350$ nm	L'exposition à la lumière est sans effet sur la phototransformation.
Solubilité (mg/L) dans l'eau à 20 °C	pH / Solubilité eau (pH 5,5) / 6,2 5 / 6,8 9 / Se décompose	Peu soluble dans l'eau aux pH observés dans le milieu, faible potentiel de mobilité dans le sol.
Solubilité (g/L) dans des solvants organiques (à 20 °C)	Solvant / Solubilité hexane / 0,10 acétonitrile / 233,0 dichlorométhane / 346,0 acétate d'éthyle / 142,0 acétone / 293,0 toluène / 31.2 méthanol / 13,8 octanol / 0,76	
Coefficient de partage *n*-octanol-eau (K_{ow})	log K_{ow} = 2,32	Potentiel de bioaccumulation limité.

Propriétés	Résultats	Commentaires
Constante de dissociation	Pas de groupement fonctionnel dissociable	La matière active ne se dissocie pas dans l'eau.
Propriétés d'oxydation	Aucun effet de décomposition en présence de fer, d'aluminium ou d'étain pulvérulent entre 30-150 °C. Se dégrade entre 40-90 °C en présence de $FeCl_3$ pulvérulent.	

Tableau 1.2 Préparation commerciale : Herbicide Converge 75 WDG

Propriétés	Résultats
Couleur	Beige
Odeur	Aucune
État physique	Poudre granulaire
Type de formulation	Granulés dispersables dans l'eau
Garantie	75 %
Matériau et description du contenant	Il s'agira probablement d'un suremballage en contenant imperméable en polyéthylène et en fibres ou de contenants à revêtement de polyéthylène.
Densité après tassement (g/mL)	1,4397 ± 0,0490
pH d'une dispersion à 1 % à 20 °C	4,66
Potentiel d'oxydation ou de réduction	Légère oxydation en présence de permanganate de potassium, aucune réaction avec le zinc granulaire, compatible avec l'eau, le phosphate d'ammonium diacide et les essences minérales.
Stabilité à l'entreposage	Stable à l'entreposage à 54 °C pendant14 jours dans son propre emballage. On a constaté qu'un échantillon entreposé au laboratoire est demeuré stable pendant un an en conditions ambiantes.
Inflammabilité	On n'a pas observé de point d'éclair à moins de 100 °C.
Explosivité	La limite inférieure d'explosion de poussières ayant une taille granulométrique inférieure à 63 μm est de 30 g/m^3 dans l'air.
Surfactants	Acide lignosulfonique, sel sodique.

1.3 Détails relatifs aux usages et autres renseignements

L'isoxaflutole fait partie d'une nouvelle classe d'herbicides qu'on appelle les isoxazoles. Il inhibe l'enzyme *p*-hydroxyphényl-pyruvate dioxygénase (HPPD), qui convertit le *p*-hydroxyphényl-pyruvate en un homogentisate, une étape essentielle à la biosynthèse de la plastoquinone. La préparation commerciale Converge 75 WDG est une formulation granulaire dispersable dans l'eau qui contient la matière active isoxaflutole à la concentration de 75 %.

Le Converge 75 WDG peut être utilisé comme traitement prélevée dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol, dans l'est du Canada. Il permet de supprimer plusieurs latifoliées et graminées annuelles. À la dose de 105 g produit/ha (79 g m. a./ha), il supprime le chiendent, la digitaire sanguine, la digitaire astringente, le chou gras, l'amarante à racine rouge, la Petite herbe à poux, la morelle noire de l'Est, le vélar fausse giroflée, la moutarde des champs, l'abutilon, le plantain (plantule) et le pissenlit (plantule). À la dose de 140 g produit/ha (105 g m. a./ha), il supprime aussi le pied-de-coq et la sétaire verte. L'application doit se faire après avoir semé la culture, mais avant la levée, avec du matériel d'application au sol uniquement.

On peut aussi appliquer le Converge 75 WDG à la dose de 105 g produit/ha (79 g m. a./ha) en mélange en cuve avec l'atrazine à 800 g m. a./ha pour la suppression de toutes les mauvaises herbes susmentionnées (à l'inclusion du pied-de-coq et de la sétaire verte), ainsi que de la renouée persicaire.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue

Deux méthodes fondées sur la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) en phase inversée à détection UV à 250 nm ont été appliquées à l'analyse de la matière active et des principales impuretés (teneur $\geq$ 0,1 %) contenues dans le produit de qualité technique. Ces méthodes se sont révélées être suffisamment spécifiques et d'une bonne linéarité, et elles sont assez précises et assez exactes.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Une méthode fondée sur la CLHP en phase inversée à détection UV à 280 nm a été appliquée à l'analyse de la matière active dans la formulation. Il a été établi que cette méthode est suffisamment spécifique et d'une bonne linéarité, et elle est assez précise et assez exacte.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

2.3.1 Méthodes pour résidus multiples appliquées à l'analyse du résidu

Les chercheurs n'ont pas pu quantifier l'isoxaflutole et ses métabolites par les méthodes pour résidus multiples.

2.3.2 Méthodes d'analyse de résidus dans les végétaux et les produits végétaux

À partir de l'étude sur le métabolisme dans les végétaux, le résidu préoccupant (RP) a été défini comme étant l'isoxaflutole et ses métabolites RPA 202248 et RPA 203328.

La méthode proposée pour la cueillette des données et comme méthode d'analyse pour le respect de la réglementation est une méthode qui exploite une fraction commune et comprenant l'hydrolyse du noyau isoxazole pour former la fraction cyclopropylpropan-1,3-dione (RPA 202248), elle-même hydrolysée pour donner la fraction acide trifluorométhylbenzoïque (RPA 203328). Les chercheurs ont pratiqué une dérivatisation sur les résidus du RPA 203328 jusqu'à l'obtention d'un ester méthylique. Ils les ont quantifiés par chromatographie en phase gazeuse et détection par discrimination de masse (CG-DM). La limite de quantification (LQ) de la méthode est de 0,01 partie par million (ppm) d'isoxaflutole et de ses métabolites dans des matrices de maïs. L'exactitude et la précision de la méthode ont été validées à l'intérieur de la plage des concentrations normalement prévues. La récupération à partir d'un nombre élevé d'échantillons dopés est acceptable. En outre, la méthode a été validée par un laboratoire indépendant.

2.3.3 Méthodes d'analyse du résidu dans les aliments d'origine animale

À partir de l'étude sur le métabolisme dans les animaux, le RP a été défini comme étant l'isoxaflutole et ses métabolites RPA 202248 et RPA 203328.

La méthode proposée pour la cueillette des données et comme méthode d'analyse pour le respect de la réglementation est une méthode qui exploite une fraction commune et comprenant l'hydrolyse basique de l'isoxaflutole pour former le RPA 202248. Les résidus de ce dernier ont été quantifiés par CLHP-UV. La LQ de l'isoxaflutole et de ses métabolites s'élève à 0,01 ppm (lait ou oeufs), à 0,4 ppm (foie de boeuf ou de volaille), 0,2 ppm (muscle et tissus adipeux de boeuf ou de volaille) et 0,2 ppm (reins de boeuf). L'exactitude et la précision de la méthode ont été validées à l'intérieur de la plage des concentrations normalement prévues. La récupération à partir d'un nombre élevé d'échantillons dopés est acceptable. En outre, la méthode a été validée par un laboratoire indépendant.

3.0 Effets sur la santé humaine

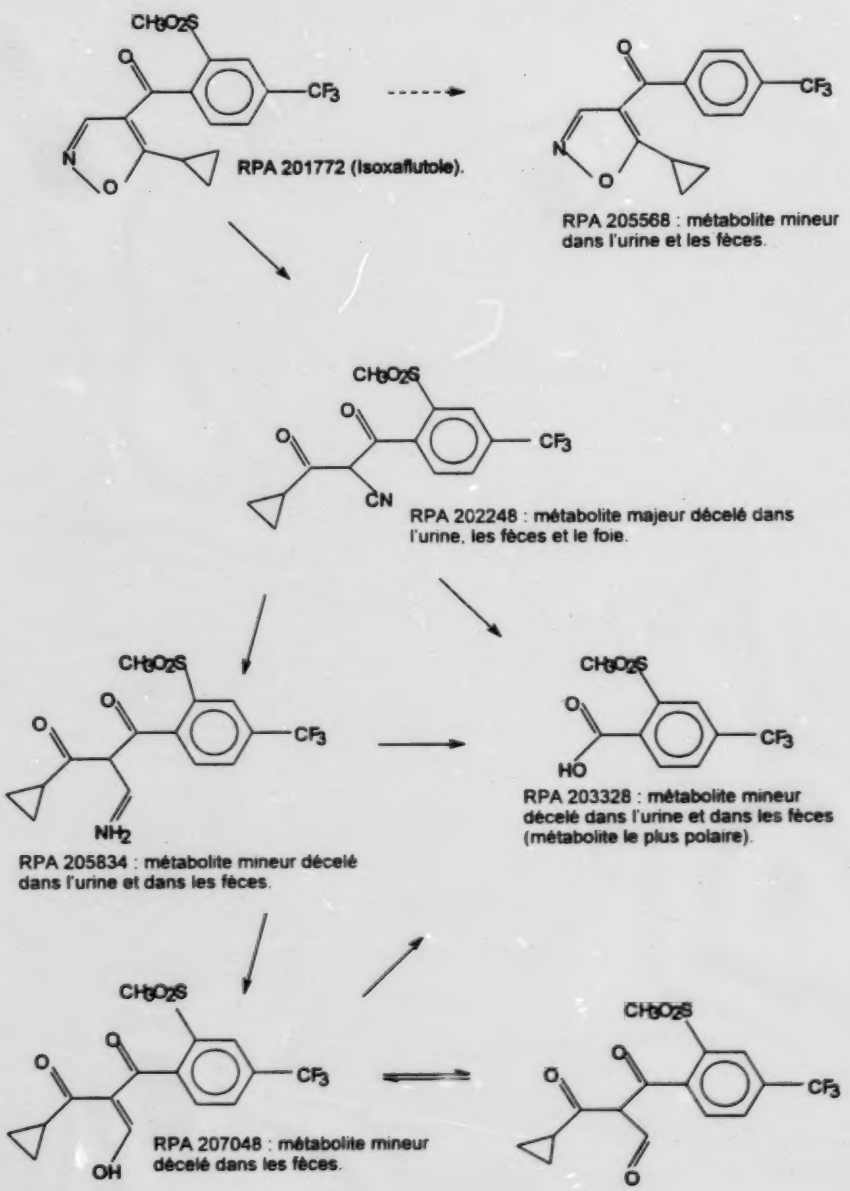
3.1 Effets d'importance sanitaire pour les humains et pour les animaux, issus de l'exposition de ceux-ci à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation

3.1.1 Absorption, distribution, métabolisme et excrétion

Les chercheurs ont examiné l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de l'isoxaflutole marqué au ^{14}C sur son noyau phényle (^{14}C-RPA 201772, pureté de 98 %) chez des rats Sprague Dawley (SD). Chez les groupes exposés à une dose unique faible ou forte par la voie orale, cinq sujets par sexe ont reçu une dose de 1 ou de 100 mg/kg de masse corporelle (m. c.) de ^{14}C-RPA 201772, respectivement, par gavage. Chez les sujets exposés à de faibles doses orales à répétition, cinq sujets par sexe ont reçu une faible dose non radiomarquée (1 mg/kg m. c.) pendant 14 jours consécutifs suivie d'une dose unique de 1,0 mg ^{14}C-RPA 201772/kg m. c. par gavage. Quant aux essais de pharmacocinétique sanguine, cinq autres sujets par sexe ont reçu une dose unique de 1,0 ou de 100 mg/kg de m. c. de ^{14}C-RPA 201772, respectivement, par gavage. Tous les animaux ont été sacrifiés 168 h après l'administration du traitement. Le RPA 201772 est absorbé rapidement aux deux doses. La concentration maximale dans le sang entier est atteinte en moins d'une heure, peu importe la dose. Les données disponibles sur l'excrétion urinaire (radioactivité décelée dans l'urine, dans l'eau de rinçage des cages et dans les tissus) permettent d'estimer que la proportion moyenne de la dose administrée et absorbée s'élève à environ 39, 73 et 75 % chez les groupes exposés à la dose élevée, à la dose faible et à la dose répétée, respectivement. Peu importe le sexe, la distribution de la fraction radioactive dans les tissus semble être la même. Chez les sujets exposés à la dose élevée, la concentration la plus élevée est observée dans le plasma et dans le sang, chez les sujets des deux sexes, et, dans une moindre mesure, dans le foie et les reins des mâles ainsi que dans le foie, les reins, les poumons et le coeur des femelles. Chez les sujets exposés aux faibles doses, unique ou à répétition, les concentrations les plus élevées dans les tissus sont trouvées dans le foie et les reins. L'élimination est rapide et elle est proportionnelle à la dose. Chez les sujets exposés à la dose élevée, elle se fait surtout par les fèces (environ 55-63 % de la dose administrée). Chez ceux exposés aux faibles doses, unique ou à répétition, elle se fait surtout par l'urine (environ 68-74 % de la dose administrée). La majeure partie de la radioactivité est éliminée dans les 24 et les 48 h après l'administration de la dose chez les sujets exposés à la faible et à la forte dose, respectivement. La phase d'élimination terminale $T_{½}$ se chiffre à environ 60 h chez les deux sexes et aux deux doses. L'élimination plus intense dans les fèces, à la dose élevée, peut être attribuable à la saturation du mécanisme d'absorption, donnant lieu à l'élimination du composé initial non transformé. La récupération moyenne de la radioactivité dans les tissus au bout de 168 h après l'administration de la dose est peu importante. Cela indique qu'il se produit sans doute une bonne clearance systémique de la substance à l'essai et qu'il y a peu de potentiel d'accumulation. Le RPA 201772 est rapidement et considérablement métabolisé. Le dicétonitrile RPA 202248 constitue le principal métabolite (70-85 % de la dose administrée). Le RPA 203328 (0,6-3,6 % de la dose administrée), le RPA 207048, le RPA 205834 et le RPA 205568 sont les métabolites

mineurs. Le composé initial, le RPA 201772, n'est décelé que dans les extraits fécaux du groupe exposé à la dose élevée pendant les 24 premières heures. Les résultats suggèrent qu'il ne s'est produit que des réactions du premier type. Rien n'indique la présence de métabolites résultant des réactions du deuxième type (conjugaison). La figure 1 donne un aperçu de la voie métabolique proposée. L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de l'isoxaflutole ne sont pas influencés par l'administration de la dose orale à répétition.

Figure 1. Voie métabolique proposée chez le rat



3.1.2 Toxicité aiguë - Matière active de qualité technique et formulation

L'isoxaflutole de qualité technique (RPA 201772) est à l'origine de peu de toxicité aiguë par la voie orale (dose létale à 50 % (DL_{50}) > 5000 mg/kg m. c.) et par la voie respiratoire (concentration létale à 50 % (CL_{50}) > 5,23 mg/L) chez le rat, et par la voie cutanée (DL_{50} > 2000 mg/kg m. c.) chez le lapin. L'indice maximum d'irritation (IMI) oculaire s'est élevé à 5,8/110 après 1 h chez le lapin. Ce produit est donc très peu irritant. La cote moyenne maximale (CMM) à 24, 48 et 72 h est de 0/8 pour l'irritation cutanée chez le lapin. On considère par conséquent que le RPA 201772 n'est pas irritant pour la peau du lapin. Selon les tests de maximalisation de Buehler et de Magnusson-Kligman, ce n'est pas un sensibilisant de la peau du cobaye.

La formulation herbicide Converge 75 WDG est peu toxique de manière aiguë lorsqu'elle est administrée par la voie orale (DL_{50} >5000 mg/kg m. c.) et par la voie respiratoire (concentration létale à 50 % (CL_{50}) > 5,26 mg/L) chez le rat, et par la voie cutanée (DL_{50} > 2000 mg/kg m. c.) chez le lapin. L'IMI pour l'irritation oculaire primaire chez le lapin se chiffre à 13,5/110 après 1 h. Ce produit est donc très peu irritant.Chez le lapin, l'IMI pour l'irritation cutanée primaire s'élève à 0,83/8 après 1 h. Par conséquent, le Converge 75 WDG est jugé être légèrement irritant pour la peau du lapin. Selon la méthode de Buehler, ce n'est pas un sensibilisant de la peau du cobaye.

Après examen des études sur la toxicité aiguë portant sur la préparation commerciale ainsi que de la version actuelle de l'étiquette du produit, aucune recommandation relative à l'étiquetage n'est formulée à ce moment.

3.1.3 Génotoxicité

L'isoxaflutole n'induit pas *in vitro* de mutations dans des cellules bactériennes, en présence ou non d'un système d'activation métabolique préparé à partir de foies de rat traités (S9) à l'Aroclor 1254. Dans les conditions des essais *in vitro* sur les mutations dans des cellules de mammifères avec le L5178Y TK, soit avec des cellules de lymphome murines ou des cellules V79 de poumons de hamsters chinois, l'isoxaflutole n'est pas à l'origine de hausses du nombre de colonies mutantes ou de la fréquence des mutations, en présence ou non d'une activation métabolique du type S9. Il n'est pas clastogène en présence ou non d'une activation métabolique de type S9, peu importe la dose, dans aucun des deux essais portant sur les aberrations chromosomiques avec des lymphocytes humains. Dans un essai *in vivo* du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse murines, les chercheurs n'ont observé aucun signe à l'effet que l'isoxaflutole cause des lésions chromosomiques ou d'autres effets conduisant à la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de souris traitées. À la lumière des résultats obtenus, on considère que l'isoxaflutole n'est pas génotoxique dans les conditions des études effectuées.

3.1.4 Toxicité à court terme, toxicité chronique et oncogénécité

Les chercheurs ont étudié la toxicité à court terme, la toxicité chronique et l'oncogénécité de l'isoxaflutole chez la souris, le rat et le chien. Ils ont procédé initialement à des études de 28 et de 90 jours sur la toxicité par la voie alimentaire qui ont servi à déterminer les doses appropriées aux études sur la toxicité chronique et sur l'oncogénécité. Ils ont aussi effectué une étude de 21 doses sur l'exposition cutanée du rat.

3.1.4.1 Toxicité à court terme, toxicité chronique et oncogénécité chez la souris

Dans une étude préliminaire de 28 jours sur l'exposition dans le régime alimentaire, les chercheurs ont administré à des groupes de 10 mâles ou de 10 femelles de la souris CD-1 de l'isoxaflutole (pureté de 99,9 %) aux concentrations de 0, 175, 700, 2800 et 7000 ppm. Cela équivaut à des doses de 0, 29,4, 120,7, 474,6 et 1140,1 mg/kg m. c. par jour chez les mâles, et de 0, 34,7, 142,9, 534,4 et 1347,4 mg/kg m. c. par jour chez les femelles.

Il n'y a pas eu de mortalité attribuable au traitement, d'observations cliniques ou ophtalmologiques, ni d'effets liés au traitement sur la m. c., sur le gain de m. c. ou sur la consommation alimentaire. Le foie semble être l'organe cible. Les observations importantes de chimie clinique associées au traitement comprennent une hausse de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) (chez les mâles à 2800 et à 7000 ppm, chez les femelles à 700, 2800 et 7000 ppm), et de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (chez les mâles à 2800 et à 7000 ppm, chez les femelles à 7000 ppm). Peu importe le sexe des sujets, les chercheurs ont observé une hausse de la masse du foie à toutes les doses administrées. Ils ont observé une importante pathologie hépatique macroscopique, notamment l'hypertrophie du foie (chez les mâles à 700, 2800 et 7000 ppm, chez les femelles à 2800 et 7000 ppm) ainsi que des stries blanches (chez les sujets des deux sexes à 7000 ppm). Au niveau hépatique toujours, les observations histopathologiques associées au traitement comprennent l'hypertrophie hépatocellulaire centro-lobulaire (chez les deux sexes à partir de 700 ppm) et la nécrose hépatocellulaire (chez les mâles à 2800 et à 7000 ppm, chez les femelles à 7000 ppm). Une hausse de l'hématopoïèse extramédullaire splénique (chez les deux sexes à 7000 ppm) et la vacuolisation des cellules de la zone X du cortex surrénalien chez les femelles à 7000 ppm) sont observées. Faute de toute autre observation importante à 175 ppm, les chercheurs considèrent que l'accroissement de la masse du foie constitue un changement adaptatif mineur. Par conséquent, la dose sans effet nocif observable (DSENO) est fixée à 175 ppm, soit l'équivalent de 29 mg/kg m. c. et de 35 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement.

Dans une étude préliminaire de 90 jours, les chercheurs ont administré dans le régime alimentaire à des groupes de 12 souris CD-1 par sexe et par dose, 0, 50, 1000 et 2000 ppm d'isoxaflutole (pureté de 983 g/kg) tous les jours pendant 13 semaines et 5 jours. Ces concentrations équivalent à des doses de 0, 7,6, 170,0 et 324,1, ainsi que 0, 8,7, 181,2 et 376,2 mg/kg m. c. par jour, chez les mâles et les femelles, respectivement.

Les chercheurs n'ont observé aucune mortalité attribuable au traitement, aucun signe clinique, ophtalmologique ou pathologique directement observable, ni d'effets associés au traitement sur la m. c., le gain de m. c., la consommation d'aliments ou l'efficacité alimentaire. Le foie semble être l'organe cible. Les observations importantes de chimie clinique associées au traitement sont les hausses de l'activité de l'ASAT et de l'ALAT à 2000 ppm (chez les sujets des deux sexes). Les chercheurs ont observé une hausse de la masse absolue du foie chez les mâles à 50, 1000 et 2000 ppm, et à 2000 ppm chez les femelles. Ils ont observé une hausse de la masse relative du foie chez les mâles à 1000 et à 2000 ppm, et à 2000 ppm chez les femelles. Chez les mâles à 1000 et à 2000 ppm, et chez les femelles à 2000 ppm, ils ont observé une hypertrophie hépatocytaire périacineuse. À 50 ppm, soit à la plus faible dose testée, la hausse de la masse absolue du foie des mâles constitue la seule observation digne de mention. Faute de l'équivalent chez les femelles, et en l'absence de toute observation biochimique, à l'oeil nu ou histopathologique à cette concentration, les chercheurs ont considéré qu'il s'agit d'un changement adaptatif mineur. Par conséquent, la DSENO de l'isoxaflutole est fixée à 50 ppm, soit l'équivalent de 7,6 et de 8,7 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement.

Dans une étude de 78 semaines sur la cancérogénécité, les chercheurs ont administré à 64 ou 76 souris CD-1 par sexe et par dose, de l'isoxaflutole (pureté ≥98,7 % m. a.) mélangé à des aliments aux concentrations de 0, 25, 500 ou 7000 ppm (l'équivalent de doses de 0, 3,2, 64,4 et 977,3, et de 0, 4,0, 77,9 et 1161,1 mg m. a./kg m. c. par jour, chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Ils ont procédé au sacrifice d'animaux à 26 semaines (12 souris/sexe aux concentrations de 0 et de 7000 ppm) et à 52 semaines (12 souris/sexe à toutes les concentrations).

Les chercheurs n'ont pas observé d'effet associé au traitement sur la mortalité, ni d'effet ophtalmologique ou hématologique associé au traitement. Les observations cliniques associées au traitement comprennent la distension de l'abdomen (chez les mâles) et la cyanose de sa partie ventrale (chez les sujets des deux sexes) à 7000 ppm. La m. c. et le gain de m. c. sont significativement inférieurs chez les mâles exposés à 500 ppm et chez les sujets des deux sexes exposés à 7000 ppm. Le traitement est sans effet sur la consommation d'aliments. L'efficacité alimentaire s'abaisse considérablement chez les sujets des deux sexes à 7000 ppm au cours des 14 premières semaines de l'étude (non déterminé passé cette date). Il existe une hausse absolue et relative de la masse du foie, associée au traitement, chez les sujets des deux sexes à 7000 ppm après 26, 52 et 78 semaines de traitement, associée à une fréquence accrue de masses hépatiques (chez les sujets des deux sexes), d'hypertrophie ou de dilatation hépatique (chez les mâles) et de « secteurs de changement » hépatiques (chez les mâles). Des masses et des « secteurs de changement » hépatiques sont observés chez les mâles exposés à 7000 ppm au moment du sacrifice d'animaux à 52 semaines. Les chercheurs ont observé une distension abdominale chez les mâles à 7000 ppm au moment des sacrifices d'animaux à 52 et 78 semaines de traitement. Ces observations sont sans doute associées aux observations faites au niveau du foie. Des structures non néoplasiques dans le foie, associées au traitement ont été observées dans le foie. Elles étaient manifestes au moment du sacrifice d'animaux à 26 semaines. À ce moment, tous les animaux (mâles et femelles) qui avaient été exposés à 7000 ppm montraient des signes d'hypertrophie hépatocytique périacineuse.

La nécrose d'hépatocytes individuels (chez les mâles et les femelles) et la présence de cellules de Kupffer pigmentées (chez les mâles) à la même concentration et à la même date constituent d'autres manifestations non néoplasiques hépatiques associées au traitement. Au moment du sacrifice de 52 semaines, l'hypertrophie hépatocytique périacineuse (chez les mâles et les femelles), la nécrose d'hépatocytes individuels (chez les mâles), la présence d'hépatocytes chargés de pigments et de cellules de Kupffer pigmentées (chez les mâles), la formation de vacuoles de graisses dans des hépatocytes périacineux (chez les femelles) et l'hématopoïèse extramédullaire splénique (chez les mâles) constituent les observations au niveau du foie associées au traitement au moment du sacrifice de 52 semaines et à 7000 ppm. Chez les sujets du groupe sacrifié à 78 semaines, dont la mort était prévue comme chez ceux où elle ne l'était pas, les observations associées au traitement dans le foie sont l'accroissement de la fréquence de l'hypertrophie hépatocytique périacineuse, la nécrose d'hépatocytes individuels ainsi que d'érythrocytes parmi les hépatocytes chez les mâles et les femelles à 7000 ppm. La fréquence accrue d'hépatocytes et de cellules de Kupffer chargés de pigments, des foyers basophiles, une hausse de la ploïdie ainsi qu'une hausse non significative du nombre de foyers de cellules claires chez les mâles à 7000 ppm, ainsi que la hausse du nombre de vacuoles de graisses dans les hépatocytes périacineux chez les femelles à 7000 ppm constituent d'autres manifestations hépatiques associées au traitement chez les sujets sacrifiés à 78 semaines. À 500 ppm, l'hypertrophie hépatocytique périacineuse chez les mâles au moment du sacrifice de 52 semaines et la nécrose d'hépatocytes individuels chez les mâles sacrifiés à 72 semaines sont les observations importantes. Des structures néoplasiques hépatiques associées au traitement ont été observées chez des sujets des deux sexes à 7000 ppm et des mâles à 500 ppm. Au moment du sacrifice de 52 semaines, les chercheurs ont observé une hausse importante du nombre d'adénomes hépatocellulaires chez les mâles à 7000 ppm. Chez les sujets du groupe sacrifié à 78 semaines, dont la mort était prévue comme chez ceux où elle ne l'était pas, les chercheurs ont observé une hausse significative de la fréquence d'adénomes hépatocellulaires chez les mâles et chez les femelles à 7000 ppm, de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles à 7000 ppm, ainsi qu'une hausse non statistiquement significative des carcinomes hépatocellulaires chez les femelles à 7000 ppm. La fréquence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les sujets des deux sexes à 7000 ppm dépasse la limite supérieure de la plage historique des valeurs témoins pour cette espèce au laboratoire. La fréquence combinée des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires est significativement supérieure chez les mâles et chez les femelles exposés à 7000 ppm. Des sujets du groupe sacrifié à 78 semaines, dont la mort était prévue comme chez ceux où elle ne l'était pas, les chercheurs ont également observé une hausse de la fréquence de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles exposés à 500 ppm. Ce résultat dépasse légèrement la limite supérieure de la plage historique des valeurs témoins pour cette espèce au laboratoire. Ils n'ont observé aucune tumeur hépatique chez les sujets sacrifiés à 26 semaines. Peu importe le sexe, il n'existe pas de tendance en fonction de la dose dans l'apparition des adénomes hépatocellulaires. Ils se forment chez les mâles environ au bout d'un an (52 à 55 semaines) et chez les femelles environ au bout de 77 ou 78 semaines. Par ailleurs, l'apparition des carcinomes hépatocellulaires manifeste une relation avec la dose à compter de 78 semaines chez le groupe témoin, de 71 semaines chez le groupe exposé à 25 ppm, de 52 semaines chez celui exposé à 500 ppm, et de 47 semaines chez celui exposé à 7000 ppm. Ces

carcinomes ne sont observés dans aucun groupe témoin ni chez aucune femelle traitée jusqu'à la concentration de 500 ppm (incluse). Chez le groupe exposé à 7000 ppm, ils apparaissent à 60 semaines. L'augmentation de la masse du foie, les observations pathologiques directement observables, ainsi que les observations histopathologiques de masses néoplasiques ou non néoplasiques chez les sujets des deux sexes à 7000 ppm, notamment des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires, indiquent que le foie est affecté par le traitement. Dans les conditions de cette étude, il semble que l'isoxaflutole induise la formation d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles et femelles. Prenant le ralentissement du gain de m. c., l'augmentation de la masse du foie, l'hypertrophie des hépatocytes périacineux et la nécrose d'hépatocytes individuels, les chercheurs estiment que le seuil d'effets observables (SEO) se chiffre à 500 ppm (l'équivalent de 64,4 et de 77,9 mg/kg m. c. chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Chez les mâles exposés à 500 ppm les chercheurs ont observé une hausse de la fréquence de carcinomes hépatocellulaires qui dépasse la limite supérieure de la plage historique des valeurs témoins pour cette espèce au laboratoire. Aucun effet associé au traitement n'a été observé à 25 ppm. Par conséquent, la dose sans effet observable (DSEO) a été fixée à 25 ppm (l'équivalent de 3,2 et de 4,0 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

3.1.4.2 Toxicité à court terme, toxicité chronique et oncogénécité chez le rat

Dans une étude préliminaire de 90 jours, les chercheurs ont administré dans le régime alimentaire à des groupes de 10 rats CD par sexe et par dose, 0, 25, 100, 400 et 1000 ppm d'isoxaflutole (pureté de 99,4 %) tous les jours pendant 6 semaines. À cause de l'observation d'effets ophtalmologiques (lésions cornéennes) et cliniques, les sujets ont été gardés sous observation pendant 7 semaines de plus, sans traitement, afin de vérifier si les lésions sont réversibles. Simultanément, les chercheurs ont administré un régime alimentaire de base à un groupe témoin pendant 17 semaines. Les animaux traités ont été sacrifiés à la fin de la semaine 13 et ceux du groupe témoin à la fin de la semaine 17. Cette étude n'est pas acceptable pour la détermination de la toxicité à court terme. Le traitement a été interrompu 7 semaines trop tôt et les témoins ont été sacrifiés 4 semaines après les sujets traités.

Les chercheurs n'ont pas observé de mortalité attribuable au traitement. À 400 et à 1000 mg/kg m. c. par jour, ils ont observé un effet attribuable au traitement sur le gain de m. c. et sur l'efficacité alimentaire chez les sujets des deux sexes, ainsi que sur la consommation alimentaire des femelles à 1000 mg/kg m. c par jour. Ces effets semblent s'être résorbés en tout ou en partie pendant la phase de rétablissement. Il a été impossible de comparer la masse des organes entre les sujets des groupes traités et ceux de leurs groupes témoins respectifs puisque les premiers ont été sacrifiés au bout de 13 semaines, les seconds au bout de 17 semaines. Les chercheurs ont observé des effets cliniques et ophtalmologiques importants au niveau oculaire, notamment la fréquence accrue de sujets dont les yeux s'opacifient ou chez qui se forment des taies focales à toutes les doses (exception faite des femelles à 25 mg/kg m. c. par jour), phénomènes associés à des cas de kératite (mâles à 100 mg/kg m. c. par jour et plus) et à des cas de vascularisation (mâles et femelles à 100 mg/kg m. c. par jour), respectivement. La fréquence n'est pas fonction de la dose et les mâles semblent être les plus susceptibles. Les observations

cliniques et ophtalmologiques effectuées pendant la période de rétablissement paraissent indiquer que les lésions cornéennes sont réversibles dès la semaine 11. L'examen histopathologique de la cornée d'un nombre limité de sujets (cinq par sexe) au terme de la période de rétablissement a montré qu'il s'est produit un épaississement généralisé de l'épithélium, une réaction fibroblastique sous-épithéliale et la vascularisation du stroma à 100 mg/kg m. c. par jour et plus chez les sujets des deux sexes. À toutes les doses (exception faite des femelles à 25 mg/kg m. c. par jour), les observations cliniques, ophtalmologiques et histopathologiques montrent que l'oeil (la cornée) est affecté par le traitement et que les mâles sont les plus susceptibles. Les résultats histopathologiques obtenus au terme de la période de rétablissement laissent à penser que l'administration à long terme de l'isoxaflutole peut causer des lésions cornéennes permanentes. Puisque les chercheurs ont observé des lésions cornéennes à toutes les doses, particulièrement chez les mâles, ils n'ont pas fixé de DSEO ni de DSENO.

Dans une étude de 90 jours, les chercheurs ont administré dans le régime alimentaire de groupes de 10 rats CD par sexe et par dose, 0, 1,0, 3,0, 10 et 100 mg/kg m. c. par jour d'isoxaflutole (pureté de 99,4 %) tous les jours pendant 13 semaines et 3 jours. Ils n'ont observé aucune mortalité attribuable au traitement ni aucun effet associé au traitement sur la m. c., sur le gain de m. c., sur la consommation alimentaire ou sur l'efficacité alimentaire. Ils n'ont observé, non plus, aucun effet important, attribuable au traitement sur les paramètres hématologiques, de chimie clinique ou d'analyse urinaire examinés. Chez les mâles exposés à 100 mg/kg m. c. par jour, les effets associés au traitement comprennent la hausse de la masse absolue et de la masse relative du foie, accompagnée d'une hausse de la fréquence de cas d'hypertrophie hépatocytique périacineuse. On considère que ces effets sont adaptatifs, mais pas nocifs. D'importants effets cliniques, ophtalmologiques, directement observables et histopathologiques montrent que l'oeil est affecté par le traitement des mâles à 10 mg/kg m. c. par jour et des mâles et des femelles à 100 mg/kg m. c. par jour. Les signes cliniques et ophtalmologiques comprennent la fréquence accrue des cas d'opacification bilatérale et unilatérale des yeux ainsi que de taies focales, respectivement. Ces dernières sont apparues au cours de la semaine 3 et elles ont persisté pendant toute la durée de l'étude. La hausse de fréquence des cas de taies (unilatérales ou bilatérales) chez les sujets des deux sexes à 100 mg/kg m. c. par jour constitue un important effet directement observable. Au bilan, la fréquence des lésions cornéennes est similaire chez les deux sexes, quoique les lésions sont plus graves chez les mâles. L'apparition de vacuoles (chez les mâles et chez les femelles) et l'exfoliation des cellules épithéliales superficielles (chez les mâles et chez les femelles), l'épaississement de l'épithélium (chez les mâles), la nécrose et l'inflammation (chez les mâles et chez les femelles), des réactions fibroblastiques subépithéliales (chez les mâles et chez les femelles) ainsi que la vascularisation du stroma (chez les mâles et chez les femelles) constituent les signes histopathologiques les plus importants. L'auteur de l'étude juge que les changements sont réversibles après une courte période de rétablissement après l'arrêt du traitement, dans l'étude précédente (Chase, K.R., 9 février 1994, numéro d'étude 93/RHA468/0906), exception faite de signes résiduels d'une réparation tissulaire décelables seulement par un examen histopathologique. Aucun effet associé au traitement n'est observé à 1,0 ou à 3,0 mg/kg m. c. par jour. Par conséquent, la DSEO de l'isoxaflutole est fixée à 3,0 mg/kg m. c. par jour.

Dans une étude combinée de toxicité chronique et de cancérogénécité, l'isoxaflutole (lot de pureté FPI 1308, 98,3 % m. a.; numéro de lot 40 ADM, 93-99,2 % m. a.) a été administré continuellement à 75 rats SD par sexe et par dose aux concentrations dans le régime alimentaire de 0, 0,5, 2,0, 20 et 500 mg/kg m. c. par jour pendant 104 semaines. De plus, 20 animaux par sexe et par dose ont été traités pendant 52 semaines. À la fin de cette période, 10 animaux par sexe et par dose ont été sacrifiés, les autres ayant été gardés pendant un maximum de 8 semaines sans traitement afin de déterminer si les changements attribuables au traitement sont réversibles.

Il n'y a pas d'effet attribuable au traitement sur la mortalité. Les chercheurs n'ont pas observé de changements importants attribuables au traitement au niveau des paramètres hématologiques. Ils ont observé d'importants effets attribuables au traitement, sur le plan clinique, chez les sujets des deux sexes à 500 mg/kg m. c. par jour, notamment l'opacification des yeux, une stature fragile, une démarche anormale et l'emploi limité des membres. Le gain de m. c. s'est considérablement abaissé chez les sujets des deux sexes exposés à 500 mg/kg m. c. par jour, et l'est resté pendant toute la durée de l'étude. Ce phénomène s'accompagne d'une baisse de la consommation d'aliments et de l'efficacité alimentaire chez les femelles, et d'une baisse de l'efficacité alimentaire chez les mâles. Pendant la période de rétablissement, l'effet attribuable au traitement sur le gain de m. c. paraît être partiellement réversible. Les examens ophtalmologiques ont montré l'existence de lésions cornéennes attribuables au traitement, allant de petites taies focales à celles qui sont étendues et s'accompagnent d'une vascularisation et d'iritis chez les mâles exposés à 20 mg/kg m. c. par jour et chez les sujets des deux sexes à 500 mg/kg m. c. par jour, la fréquence étant plus élevée chez les femelles, la gravité des lésions étant plus accentuée chez les mâles.

Les chercheurs ont observé des effets attribuables au traitement sur le plan de la chimie clinique et sur celui de l'analyse d'urine chez les sujets des deux sexes à 20 et à 500 mg/kg m. c. par jour. Cependant, à la fin d'une période de rétablissement de 7 semaines, et peu importe le sexe, il n'existe plus aucun effet jugé être d'importance biologique ou toxicologique. Chez les mâles exposés à 20 mg/kg m. c. par jour et les sujets des deux sexes à 500 mg/kg m. c. par jour, la masse du foie est élevée, et est en corrélation avec le traitement. Chez les mâles exposés à 20 mg/kg m. c. par jour et à 500 mg/kg m. c. par jour, la masse de la thyroïde est élevée, et est en corrélation avec le traitement. Ces signes ont été observés pour la première fois au sacrifice de sujets à 52 semaines. À 20 et à 500 mg/kg m. c. par jour, les effets pathologiques attribuables au traitement et observables à l'échelle macroscopique comprennent la distension du foie (chez les mâles à 20 et à 500 mg/kg m. c. par jour), des « secteurs de changement » (chez les mâles à 500 mg/kg m. c. par jour) et des masses hépatiques (chez les sujets des deux sexes à 500 mg/kg m. c. par jour), l'opacification des yeux (chez les mâles à 20 et à 500 mg/kg m. c. par jour) et la thyroïde sombre et hypertrophiée, porteuse de masses (chez les mâles à 20 et à 500 mg/kg m. c. par jour). L'hypertrophie hépatocytique périacineuse (chez les sujets des deux sexes à 20 et à 500 mg/kg m. c. par jour), la dégénérescence kystique focale (chez les mâles à 20 et à 500 mg/kg m. c. par jour), des hépatocytes spumeux dans la partie moyenne du foie (chez les mâles à 20 mg/kg m. c. par jour et les sujets des deux sexes à 500 mg/kg m. c. par jour), le vieillissement prématuré du canal cholédoque au niveau de la veine porte (chez les sujets des deux sexes à 20 et à

500 mg/kg m. c. par jour), des foyers de cellules claires et basophiles (chez les femelles à 500 mg/kg m. c. par jour) et des hépatocytes chargés de pigments (chez les femelles à 500 mg/kg m. c. par jour) sont les signes non néoplasiques hépatiques attribuables au traitement. Des lésions oculaires attribuables au traitement ont été observées chez les mâles. Les chercheurs ont observé notamment davantage de cas de kératite (à 2,0, 20 et 500 mg/kg m. c. par jour), la vascularisation du stroma (à 500 mg/kg m. c. par jour), l'épaississement de l'épithélium (à 20 et à 500 mg/kg m. c. par jour) et l'exfoliation des cellules épithéliales superficielles (à 500 mg/kg m. c. par jour). Parmi les effets non néoplasiques attribuables au traitement, on compte la fréquence accrue de cas d'hyperplasie folliculaire kystique thyroïdienne, la dégénérescence axonale et myélinique du nerf sciatique, la dégénérescence focale et l'inflammation musculaire de la cuisse chez les mâles exposés à 20 et à 500 mg/kg m. c. par jour et chez les femelles à 500 mg/kg m. c. par jour. Dans le groupe sacrifié de manière imprévue, les mâles exposés à 0,5 mg/kg m. c. par jour montraient en proportion significativement plus élevée des cas de kératite. Cependant, la fréquence totale (animaux sacrifiés après 104 semaines et sacrifices non prévus) ne marquait pas de hausse significative en comparaison des témoins.

Des effets néoplasiques attribuables au traitement ont été observés dans le foie de sujets des deux sexes à 500 mg/kg m. c. par jour et dans la thyroïde des mâles à 500 mg/kg m. c. par jour. Chez les sujets des deux sexes à 500 mg/kg m. c. par jour, la fréquence totale (animaux sacrifiés après 104 semaines et sacrifices non prévus) des adénomes hépatocellulaires, des carcinomes hépatocellulaires, et des adénomes et des carcinomes combinés est supérieure de manière statistiquement significative à ce qu'elle est chez les témoins. La fréquence totale d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les sujets des deux sexes exposés à 500 mg/kg m. c. par jour dépasse la limite supérieure de la plage historique des valeurs témoins pour cette variété à ce laboratoire. La fréquence accrue des cancers du foie chez les sujets des deux sexes à 500 mg/kg m. c. par jour est associée à une hausse significative de la masse du foie, de la formation de masses, de la dilatation et de « secteurs de changement » dans le foie, ainsi que de lésions non néoplasiques, au moment du sacrifice à 52 semaines et à celui du dernier sacrifice à 104 semaines. Des adénomes hépatocellulaires ont été observés pour la première fois à 365 jours chez des mâles exposés à 500 mg/kg m. c. par jour et à 427 jours chez des femelles exposées à 500 mg/kg m. c. par jour, en comparaison de 728 jours chez les mâles et les femelles des groupes témoins. Des carcinomes hépatocellulaires ont été observés pour la première fois à 646 jours chez des mâles exposés à 500 mg/kg m. c. par jour, à comparer à 594 jours chez les mâles témoins, et à 426 jours chez les femelles exposées à à 500 mg/kg m. c. par jour, à comparer à 728 jours chez les femelles témoins. Chez les mâles exposés à 500 mg/kg m. c. par jour, la fréquence totale (animaux sacrifiés après 104 semaines et sacrifices non prévus) d'adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes est supérieure de manière statistiquement significative à ce qu'elle est chez les sujets du groupe témoin. Elle dépasse la limite supérieure de la plage historique des valeurs témoins pour cette variété à ce laboratoire. Il n'y a pas de différence significative quant aux carcinomes des cellules folliculaires. La fréquence totale des adénomes et des carcinomes folliculaires combinés s'élève à 18/75 (24 %) chez les mâles exposés à 500 mg/kg m. c. par jour, à comparer à 3/74 (4,1 %) chez les mâles du groupe témoin. La hausse de la fréquence des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes chez les

mâles exposés à 500 mg/kg m. c. par jour s'accompagne de l'accroissement significatif de la fréquence des cas d'hyperplasie folliculaire kystique thyroïdienne, mais pas de celui de la fréquence des cas d'hyperplasie des cellules folliculaires ou des cellules parafolliculaires thyroïdiennes. En outre, la plupart des mâles exposés à cette concentration qui sont porteurs de tumeurs hépatiques ont également des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes à la fin de l'étude. La fréquence totale des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes chez les mâles exposés à cette concentration dépasse la limite supérieure de la plage historique des valeurs témoins pour cette variété à ce laboratoire. Ces adénomes ont été observés pour la première fois après 612 jours chez les mâles exposés à 500 mg/kg m. c. par jour, et après 647 jours chez les mâles des groupes témoins.

Dans les conditions de cette étude, l'isoxaflutole s'est révélé être cancérogène chez les sujets des deux sexes exposés à la concentration de 500 mg/kg m. c. par jour. Chez les femelles, le SEO chronique s'élève à 20 mg/kg m. c. par jour en prenant comme critères des observations histopathologiques d'effets non néoplasiques hépatiques (hypertrophie des hépatocytes périacineux et vieillissement prématuré du canal cholédoque au niveau de la veine porte. Chez les mâles, il s'élève à 2,0 mg/kg m. c. par jour si on prend comme critère la hausse significative de la fréquence des cas de kératite oculaire. Les chercheurs n'ont observé aucun effet significatif attribuable au traitement chez les femelles exposées à cette dose. La DSEO chronique s'élève donc à 2,0 mg/kg m. c. par jour chez les femelles. À 0,5 mg/kg m. c. par jour, la fréquence des cas de kératite est significativement supérieure chez les mâles du groupe dont le sacrifice n'était pas prévu. Cependant, la fréquence totale (animaux sacrifiés après 104 semaines et sacrifices non prévus) n'est pas significativement supérieure à ce qu'elle est chez les témoins. Par conséquent, la DSEO chronique est fixé à 0,5 mg/kg m. c. par jour chez les mâles.

3.1.4.3 Toxicité à court terme chez le chien

Dans le cadre d'une étude préliminaire, les chercheurs ont administré quotidiennement à deux Beagle de race pure (un mâle et une femelle) de l'isoxaflutole pureté de 97 % sous forme de capsules prises par la voie orale (jours 1-39) et mélangé aux aliments (jours 48-59), avec une période de dépuration (jours 40-47, sans traitement) entre les deux formes de traitement. Les doses se chiffraient à 1000 mg/kg m. c. par jour avec les capsules, et à 25 000 ppm (environ 1000 mg/kg m. c. par jour) dans le régime alimentaire. Les animaux ont été sacrifiés au jour 60. Cette étude visait à déterminer si cette dose convient à l'administration répétée chez le chien et à vérifier s'il existe des différences marquées entre les deux modes d'administration de l'isoxaflutole, afin de choisir la plus appropriée à une étude d'un an sur la toxicité. Il n'y a pas eu de mort imprévue des sujets et les chercheurs n'ont pas observé d'effet attribuable au traitement sur la m. c., le gain de m. c. et la consommation d'aliments, ni d'effet clinique, ophtalmologique ou pathologique directement observé, attribuables au traitement. Ils n'ont pas observé d'effet significatif sur les paramètres hématologiques, de la chimie sanguine et de l'analyse d'urine malgré une hausse de l'activité de la phosphatase alcaline (PA) au cours des traitements. Comme mentionné dans le rapport, chez les deux sujets, la masse relative du foie a dépassé la limite supérieure normale de 4 % de la m. c. terminale (4,45 et 4,55 % chez le mâle et la femelle, respectivement). Les résultats histopathologiques révèlent une

congestion du foie accompagnée d'une raréfaction minime d'hépatocytes au niveau centrolobulaire chez la femelle, mais rien de significatif chez le mâle. Compte tenu de la hausse de la masse du foie et des observations histopathologiques sur cet organe chez la femelle, on semble pouvoir affirmer que le foie des sujets des deux sexes est affecté par le traitement. Peu importe le mode d'administration, la consommation d'aliments est restée similaire chez les deux sujets. Le mélange avec les aliments ne semble donc pas causer de problème d'appétabilité. Les chercheurs n'ont pas fixé de DSENO ou de DSEO dans cette étude.

Dans une étude d'intoxication alimentaire d'un an, les chercheurs ont administré quotidiennement, pendant 52 semaines par voie alimentaire, de l'isoxaflutole pur à 98,7 % à cinq Beagle de race pure par sexe et par dose aux concentrations de 0, 240, 1200, 12 000 et 30 000 ppm (l'équivalent de 0, 8,56, 44,81, 453 et 1265, ainsi que 0, 8,41, 45,33, 498 et 1254 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et les femelles, respectivement).

Aucun décès attribuable au traitement n'a été observé (tous les mâles exposés à 30 000 ppm ont été sacrifiés après 26 semaines à cause d'une grave anémie). Une frêle stature et des gencives pâles chez les mâles exposés à 30 000 ppm constituent les signes cliniques notables. Les chercheurs n'ont observé aucun effet ophtalmologique ni aucun changement important dans les paramètres urinaires, attribuables au traitement. Ils ont observé un ralentissement significatif du gain de m. c., attribuable au traitement, à 12 000 ppm chez les femelles et à 30 000 ppm chez les sujets des deux sexes. La consommation d'aliments des témoins et des sujets des groupes traités est comparable, ce qui signifie que le ralentissement du gain de m. c. n'est pas attribuable à la perte d'appétit ou à un problème d'appétabilité. L'anémie hémolytique régénérative a été observée chez les mâles exposés à 30 000 ppm et chez les femelles exposées $\geq$12 000 ppm. Une baisse des valeurs prises par les paramètres érythrocytaires (numération érythrocitaire, hémoglobine (Hb) et hématocrite (Hct)) et la fréquence accrue d'érythrocytes polychromatiques et d'une hématopoïèse extramédullaire sont autant d'effets observés. Il existe une bonne corrélation entre les symptômes hématologiques ainsi que les observations histopathologiques et les symptômes classiques d'anémie hémolytique chronique. Compte tenu de la masse accrue, des signes de chimie clinique (activité élevée de la PA, de l'ALAT, de la 5'-nucléotidase (5'-NT) et de la γ-glutamyltransférase (γ-GT)) et des signes histopathologiques (distension hépatocellulaire, agglutination centrolobulaire, coloration plus intense du cytoplasme à la périphérie, nécrose et fibrose centrolobulaires, formation de vacuoles dans des hépatocytes et appauvrissement centrolobulaire en glycogène) à $\geq$12 000 ppm chez les sujets des deux sexes, le foie est également un organe cible. Les chercheurs n'ont pas décelé de tissus néoplasiques chez les sujets des groupes de traitement ou des groupes témoins. Compte tenu du ralentissement du gain de m. c., de l'abaissement des valeurs prises par les paramètres érythrocytaires, de la hausse des valeurs prises par les signes de chimie clinique, de la masse élevée du foie et des observations histopathologiques et pathologiques à l'échelle macroscopique, le SEO de l'isoxaflutole est fixé à 12 000 ppm (453 et 498 mg/m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement). Il n'y a eu aucune observation d'importance, attribuable au traitement aux concentrations de

240 et de 1200 ppm. Par conséquent, la DSEO de l'isoxaflutole est fixée à 1200 ppm (44,81 et 45,33 mg/m. c. par jour chez les mâles et chez les femelles, respectivement).

3.1.4.4 Toxicité à court terme par la voie cutanée chez le rat

La toxicité de 21 doses répétées d'isoxaflutole (pureté de 983 g/kg) administré par la voie cutanée a été déterminée chez des rats CD (remote SD). Huit sujets par sexe et par dose ont reçu quotidiennement 0, 10,100 et 1000 mg/kg m. c. par jour de la substance à l'essai dans une solution de méthyl-cellulose à 0,5 % m/v (masse/volume) sous un pansement occlusif pendant 8 h par jour, 7 jours par semaine pendant trois semaines. Les chercheurs ont administré au groupe témoin une solution de méthyl-cellulose à 0,5 % m/v. Le volume administré est resté constant à 2,0 mL/kg m. c. Aucun décès attribuable au traitement ni signes cliniques, ophtalmologiques, histopathologiques ou pathologiques directement observables n'ont été constatés, non plus que des effets sur la m. c., le gain de m. c., la consommation alimentaire ou le taux de conversion alimentaire. Les chercheurs n'ont observé aucun effet attribuable au traitement sur les paramètres hématologiques ou de chimie sanguine étudiés. Une augmentation marginale de la masse du foie chez les sujets des deux sexes exposés à 1000 mg/kg m. c. par jour constitue le seul effet observé attribuable au traitement. Faute de tout signe significatif sur le plan de la chimie sanguine ou de signes histopathologiques ou pathologiques à l'échelle macroscopique, on peut considérer que l'augmentation de la masse du foie constitue un changement adaptatif mineur qui n'est pas significatif sur le plan biologique ou sur le plan toxicologique. Compte tenu des résultats de l'étude, la DSENO de l'isoxaflutole a été fixée à 1000 mg/kg m. c. par jour.

3.1.5 Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement

Dans le cadre d'une étude d'une génération sur la reproduction, les chercheurs ont administré quotidiennement de l'isoxaflutole (pureté de 98,7 %) à 10 rats par sexe et par groupe dans une préparation alimentaire aux doses cibles de 0, 0,5, 2,0, 20 et 500 mg/kg m. c. par jour, pendant 6 semaines avant l'accouplement et pendant l'accouplement, la gestation et l'allaitement. Les portées de la F_1 ont reçu la même préparation aux mêmes concentrations cibles du moment du sevrage (jour 21) jusqu'à leur sacrifice (au moins 3 semaines après le sevrage).

Les chercheurs n'ont constaté aucun décès ni fait aucune observation d'effet clinique attribuables au traitement. Chez les sujets des deux sexes de la génération F_0 exposés à 500 mg/kg m. c. par jour, il s'est exercé un effet attribuable au traitement sur la m. c., le gain de m. c. et la consommation d'aliments. Les chercheurs ont observé une hausse de la fréquence de kératite chronique attribuable au traitement chez les femelles de la génération F_0 exposées à 500 mg/kg m. c. par jour. Chez les sujets de la génération F_1, les sujets des deux sexes exposés à 500 mg/kg m. c. par jour avaient une m. c. inférieure attribuable au traitement pendant les étapes de l'allaitement et du sevrage, et la fréquence des cas de kératite chronique était également plus élevé chez ces sujets. En outre, les chercheurs ont observé chez les femelles de la F_1 une fréquence accrue de dépôts cornéens subépithéliaux. Ils ont considéré que ces dépôts étaient des signes avant-coureurs de kératite. Ils n'ont pas observé de différence significative, quant aux

paramètres du succès de la reproduction, entre les groupes traités et les groupes témoins. À 500 mg/kg m. c. par jour, l'indice de viabilité est inférieur de manière statistiquement significative. Cependant, cela n'est fort probablement pas attribuable au traitement puisque ce résultat a été expliqué en majeure partie par la mort de tous les petits d'une même portée. Un nombre légèrement inférieur de petits par portée et de petits vivants par portée, et une hausse du nombre de petits de la F_1 à mourir, être tués, disparaître ou être victimes de cannibalisme pendant les jours 0 à 4 de l'allaitement constituent les autres observations notables faites à 500 mg/kg m. c. par jour. Les chercheurs n'ont observé aucun signe pathologique attribuable au traitement à l'échelle macroscopique chez les adultes de la F_0 ou la descendance F_1. Ils n'ont pas observé d'effet significatif attribuable au traitement à 0,5, 2,0 et 20 mg/kg m. c. par jour. Prenant pour critères la réduction de m. c., le ralentissement du gain de la m. c. et la diminution de la consommation d'aliments chez les sujets des deux sexes, ainsi que la fréquence accrue des cas de kératite chronique chez les femelles à 500 mg/kg m. c. par jour, les chercheurs ont fixé la DSEO pour la toxicité systémique à 20 mg/kg m. c. par jour. Ils n'ont pas observé de différence significative entre les groupes traités et les groupes de témoins quant aux paramètres examinés de l'efficacité sur le plan de la reproduction. Prenant pour critère la baisse de m. c. des descendants au cours de l'allaitement et du sevrage, ils ont fixé à 20 mg/kg m. c. par jour la DSEO pour la toxicité sur le plan de la reproduction.

Dans une étude sur la reproduction portant sur deux générations (une portée par génération), les chercheurs ont administré de l'isoxaflutole (pureté de 98,7 %) à des rats CD, aux doses cibles de 0, 0,5, 2, 20 et 500 mg/kg m. c. par jour (doses réelles chez les mâles : 0, 0,45, 1,76, 17,4 et 414 mg/kg m. c. par jour; doses réelles chez les femelles : 0, 0,46, 1,79, 17,7 et 437 mg/kg m. c. par jour). Les chercheurs ont administré à trente sujets F_0 de chaque sexe un régime alimentaire contenant la substance à l'essai pendant 10 semaines avant l'accouplement, pendant la gestation et pendant l'allaitement. Ils ont choisi trente sujets de la F_1 par sexe et par dose pour obtenir la F_2. Les sujets de la F_1 ont reçu le même traitement que ceux de la F_0.

Les chercheurs n'ont pas observé de décès ou d'effets cliniques attribuables au traitement chez les adultes de la F_0 et de la F_1. Ils n'ont pas observé d'effets cliniques attribuables au traitement chez les petits de la F_1 et de la F_2 pendant l'allaitement. La m. c. et le gain de m. c. sont significativement réduits chez les mâles adultes de la F_0 et de la F_1 exposés à 500 mg/kg m. c. par jour avant et après l'accouplement. Cet effet a été associé à la baisse de prise de nourriture. La m. c. et le gain de m. c. sont significativement réduits chez les femelles adultes de la F_0 pendant toute la période précédant l'accouplement. Cet effet est associé à la baisse de prise de nourriture. Au commencement de la période précédant l'accouplement de la seconde génération, les mâles et les femelles adultes de la F_1 avaient une m. c. significativement inférieure à celle des témoins. Chez les femelles adultes de la F_1, la m. c. est restée significativement inférieure pendant toute la période précédant l'accouplement. Toutefois le gain de m. c. était comparable, ou même légèrement supérieur, à celui des témoins. Pendant la gestation et l'allaitement, la m. c. était significativement réduite, tant chez les femelles adultes de la F_0 que de la F_1. Chez les femelles adultes de la F_0, le gain de m. c. au cours de la gestation a été affecté. Cet effet a été associé à la baisse de prise de nourriture. Il n'y a pas d'effet attribuable au traitement sur le gain en m. c. des femelles adultes de la F_1 pendant la gestation. Pendant

l'allaitement, la m. c. des femelles adultes de la F_0 et de la F_1 exposées à 500 mg/kg m. c. par jour était significativement inférieure. Cependant, le traitement est resté sans effet sur le gain de m. c. malgré une moindre consommation alimentaire des femelles adultes de la F_0 et de la F_1 au cours de cette période. Les chercheurs ne signalent aucun effet ophtalmologique attribuable au traitement chez les adultes de la F_0. Chez ceux de la F_1 (mâles et femelles) exposés à 500 mg/kg m. c. par jour, ils ont observé une hausse de la fréquence des cas de kératinite chronique ainsi que des cas d'inflammation cornéenne unilatérale et bilatérale subaiguë, associées au traitement. Ils n'ont observé aucun effet significatif sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur ceux de la gestation, des naissances vivantes et du sevrage. À la dose de 500 mg/kg m. c. par jour, le nombre de femelles de la F_0 ayant des petits mort-nés s'est accru. Chez les petits de la F_1 des groupes exposés à 20 mg/kg m. c. par jour et à 500 mg/kg m. c. par jour, le nombre de mort-nés s'est légèrement accru. Les chercheurs ont constaté que l'indice de viabilité est réduit chez les petits de la F_1 et de la F_2 à 500 mg/kg m. c. par jour et chez les petits de la F_1 à 20 mg/kg m. c. par jour. Ce phénomène a été associé à une hausse proportionnelle à la dose de la mortalité des petits pendant les jours 0 à 4 de la période d'allaitement. Les chercheurs ont observé chez les petits des groupes de la F_1 et de la F_2 exposés à 500 mg/kg m. c. par jour une réduction de la masse corporelle (chez les sujets des deux sexes) tout au long de l'allaitement, l'absence de lait dans l'estomac (chez les sujets des deux sexes) et le sous-développement des papilles rénales (chez les sujets des deux sexes), ce qui est susceptible d'indiquer l'existence d'un léger effet sur le développement. Chez les petits et les sujets récemment sevrés de la F_2 du groupe exposé à 500 mg/kg m. c. par jour, les chercheurs ont aussi observé une hausse de la fréquence des cas de kératinite chronique. Ils ont observé que la masse du foie des mâles et des femelles adultes de la F_0 et de la F_1 exposés à 20 mg/kg m. c. par jour et à 500 mg/kg m. c. par jour était plus élevée. Celle-ci était associée à la couleur marbrée du foie des mâles et des femelles adultes de la F_0 et de la F_1 exposés à 500 mg/kg m. c. par jour, à l'hypertrophie hépatocellulaire centro-lobulaire chez les mâles et les femelles de la F_0 et de la F_1 exposés à 20 mg/kg m. c. par jour et à 500 mg/kg m. c. par jour, ainsi qu'à la formation de vacuoles hépatocellulaires chez les mâles de la F_0 et de la F_1 exposés à 500 mg/kg m. c. par jour et chez les mâles de la F_1 exposés à 20 mg/kg m. c. par jour. Prenant comme critères la masse supérieure du foie, l'hypertrophie hépatocellulaire et la formation de vacuoles dans les hépatocytes à cette dose, les chercheurs ont fixé le SEO pour la toxicité systémique à 20 mg/kg m. c. par jour. Ils n'ont effectué aucune observation associée au traitement dans l'une ou dans l'autre des générations aux doses de 0,5 ou de 2,0 mg/kg m. c. par jour. Par conséquent, ils ont fixé la DSEO pour la toxicité systémique à 2,0 mg/kg m. c. par jour. Aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur ceux de la gestation, des naissances vivantes et du sevrage n'a été signalé. Compte tenu du nombre supérieur de femelles de la F_0 à 500 mg/kg m. c. par jour ayant des mort-nés dans leur portée, du nombre supérieur de mort-nés de la F_1 chez les groupes exposés à 20 mg/kg m. c. par jour et à 500 mg/kg m. c. par jour, de la baisse de l'indice de viabilité chez les petits de la F_1 à 20 mg/kg m. c. par jour et à 500 mg/kg m. c. par jour et chez les petits de la F_2 à 500 mg/kg m. c. par jour, ainsi que de la m. c. réduite et du sous-développement des papilles rénales chez les petits de la F_1 et de la F_2 à 500 mg/kg m. c. par jour, les chercheurs ont fixé la DSEO pour la toxicité sur le plan de la reproduction à 2,0 mg/kg m. c. par jour.

Les chercheurs ont évalué la toxicité de l'isoxaflutole (pureté de 99,2 %) chez des rats SD CD. Ils ont administré par gavage la substance à l'essai (dans une préparation de méthylcellulose à 0,5 % dans l'eau distillée) à 25 femelles accouplées par groupe aux doses de 0 (véhicule seulement), 10, 100 et 500 mg/kg m. c. par jour, du jour 6 au jour 15 de la gestation (le volume administré était de 5,0 mL/kg m. c.) Les mères ont été sacrifiées au jour 20 de la gestation.

Les chercheurs n'ont pas observé de mortalité, de signes cliniques ou pathologiques à l'échelle macroscopique attribuables au traitement, ni d'effet attribuable au traitement sur la consommation d'eau. Ils ont observé une réduction de la m. c. et du gain de m. c. attribuable au traitement chez les mères exposées à 500 mg/kg m. c. par jour pendant le traitement (jours 6 à 15 de la gestation). Ce phénomène s'accompagne de la diminution de la consommation alimentaire pendant la première semaine du traitement (jours 6 à 8 et 9 à 11 de la gestation). Les chercheurs n'ont observé d'effet attribuable au traitement sur aucun des paramètres de la reproduction examinés. La masse moyenne des foetus est significativement inférieure chez les sujets des groupes exposés à 100 et 500 mg/kg m. c. par jour. Ce phénomène a été associé à la fréquence accrue de foetus de petite taille (‹ 2,98 g) et subséquemment à la fréquence moindre de foetus de grande taille (> 4,1 g) chez les sujets des groupes exposés à 100 et 500 mg/kg m. c. par jour. Les chercheurs n'ont observé aucun signe externe d'importance, attribuable au traitement à 10 mg/kg m. c. par jour, ou encore au niveau des viscères, peu importe la dose administrée. Peu importe la dose, ils ont constaté la hausse de la fréquence de cas d'ossification incomplète de la troisième pièce sternale, à toutes les doses, ainsi que de la quatrième et de la cinquième à 100 et 500 mg/kg m. c. par jour, respectivement. À 500 mg/kg m. c. par jour, ils ont constaté une fréquence à la baisse des sujets ayant 13 côtes de chaque côté, une fréquence à la hausse de sujets ayant 13 côtes/14 côtes ou 14 côtes/14 côtes, et une fréquence à la hausse de sujets dont la ou les quatorzième côtes sont élargies. Ils ont observé une fréquence accrue des cas de non ossification du corps de la première vertèbre thoracique et une fréquence accrue de formation d'une vingt-septième vertèbre antéro-sacrée à 500 mg/kg m. c. par jour. Ils ont également observé une hausse de la fréquence de cas d'ossification incomplète des vertèbres caudales (moins de cinq ossifiées), de métacarpes et de métatarses incomplets ou non ossifiés et d'os pubiens incomplets ou non ossifiés (au moins un) à 100 et 500 mg/kg m. c. par jour. Peu importe la dose, ils ont observé une réduction de la fréquence des cas de 4 métacarpes et métatarses de chaque côté et une hausse de celle des cas de 3 et 4 métacarpes et métatarses de chaque côté, en fonction de la dose. La préparation à main levée des sections sériées a révélé une fréquence supérieure d'hémorragies sous-cutanées dans la région cervicale à 500 mg/kg m. c. par jour, une fréquence supérieure d'hémorragies sous-cutanées sur les pattes avant et arrière à 100 et 500 mg/kg m. c. par jour et une fréquence supérieure d'oedèmes sous-cutanés à 500 mg/kg m. c. par jour ainsi qu'une légère hausse à 10 et 100 mg/kg m. c. par jour. Les chercheurs ont considéré que les observations effectuées à partir des sections sériées faites à main levée et les observations sur le squelette chez les sujets exposés à 100 et 500 mg/kg m. c. par jour sont attribuables au traitement. L'accroissement de la fréquence des cas d'ossification incomplète de la troisième pièce sternale, la réduction de la fréquence des cas de 4 métacarpes et métatarses de chaque côté et une hausse de celle des cas de 3 et 4 métacarpes et métatarses de chaque côté sont manifestes à toutes les doses.

Les chercheurs estiment que les accroissements observés à 10 mg/kg m. c. par jour sont attribuables au traitement. Ceux-ci se situent néanmoins à l'intérieur de la plage des valeurs témoins pour des animaux de cet âge et de cette variété. On peut donc considérer qu'ils ne sont très probablement pas nocifs. Par conséquent, les chercheurs ont fixé la DSENO pour la toxicité sur le plan du développement à 10 mg/kg m. c. par jour. Les observations au niveau squelettique pourraient correspondre à un retard transitoire sur le plan du développement. Rien n'indique l'existence d'effets structuraux irréversibles. Par conséquent, il ne semble pas que l'isoxaflutole exerce des effets tératogènes chez le rat dans les conditions de cette étude. La DSEO et le SEO pour le toxicité maternelle ont été fixés à 100 et 500 mg/kg m. c. par jour, respectivement, en prenant comme critères le ralentissement du gain de m. c. et la réduction de la consommation d'aliments chez les mères exposées à 500 mg/kg m. c. par jour.

Les chercheurs ont évalué la toxicité sur le plan du développement de l'isoxaflutole (pureté de 996 g/kg) chez le lapin New Zealand White (NZW). Ils ont administré par gavage (dans une préparation de méthylcellulose à 1,0 % m/v dans l'eau distillée) la substance à l'essai (le volume administré était de 5,0 mL/kg m. c.) à 25 femelles accouplées par groupe aux doses de 0 (véhicule seulement), 5, 20 et 100 mg/kg m. c. par jour, du jour 6 au jour 19, inclusivement, de la gestation. Les mères ont été sacrifiées au jour 29 de la gestation.

Les chercheurs n'ont pas observé de mortalité ou de signes pathologiques à l'échelle macroscopique attribuables au traitement. À 100 mg/kg m. c. par jour, ils ont observé un ralentissement global du gain de m. c. au cours du traitement (du jour 6 au jour 20 de la gestation), attribuable à une perte de m. c. au cours de la première semaine du traitement (du jour 6 au jour 14 de la gestation) et un ralentissement du gain de m. c. au cours de la deuxième semaine du traitement (du jour 14 au jour 20 de la gestation). Les chercheurs ont associé ce ralentissement du gain de m. c. à une réduction concomitante de la consommation alimentaire. Celle-ci est elle-même associée à une réduction du volume des matières fécales chez les mères exposées à 100 mg/kg m. c. par jour. Le taux de conception, le nombre de corps jaunes, le nombre d'implantations et l'importance des pertes précédant cette étape des groupes traités sont comparables à ce qu'ils sont chez les témoins. À 100 mg/kg m. c. par jour, les chercheurs ont observé une hausse du nombre de résorptions tardives (plus de la limite supérieure de la plage historique des valeurs témoins) accompagnée d'une hausse des pertes après l'implantation et d'un léger abaissement du nombre de petits viables par portée. Il ne s'est pas produit de changement significatif attribuable au traitement quant à la m. c. des foetus par portée ou à la masse placentaire. Peu importe la dose, les chercheurs n'ont observé aucun signe externe ou au niveau des viscères attribuable au traitement. Quant à ceux sur le squelette, ils ont observé une fréquence à la baisse des sujets ayant 12 côtes de chaque côté, une fréquence à la hausse de sujets ayant 13 côtes de chaque côté (à 20 et 100 mg/kg m. c. par jour, respectivement), une fréquence accrue de formation d'une vingt-septième vertèbre antéro-sacrée (à 5, 20 et 100 mg/kg m. c. par jour), une fréquence à la hausse de cas de la première côte ou des premières côtes au développement rudimentaire (à 100 mg/kg m. c. par jour), l'absence d'ossification ou l'ossification incomplète de l'épiphyse des os longs des membres (à 20 et 100 mg/kg m. c. par jour), l'ossification incomplète des os pubiens (à 100 mg/kg m. c. par jour) et l'absence d'ossification ou l'ossification incomplète des

métacarpes et des phalanges (à 20 et 100 mg/kg m. c. par jour). Les chercheurs jugent possible une corrélation entre l'ossification moins complète en général du squelette à 20 et 100 mg/kg m. c. par jour, et le développement foetal retardé. La fréquence de ces observations sur le plan squelettique à ces deux concentrations dépasse la limite supérieure de la plage historique des valeurs témoins fournies dans cette étude pour les animaux de cette variété et de cet âge. Par conséquent, les chercheurs considèrent qu'il existe une corrélation entre ces observations et le traitement. À 5 mg/kg m. c. par jour, la fréquence accrue des foetus portant 27 vertèbres antéro-sacrées se situe à la limite supérieure de la plage historique des valeurs témoins ou légèrement au-dessus. Bien que ce phénomène ne soit pas associé à des effets qui s'exerceraient au niveau des côtes, les chercheurs ont jugé qu'il existe une corrélation entre celui-ci et le traitement, mais que ce n'est pas néfaste. Les chercheurs signalent également la fréquence accrue, à 100 mg/kg m. c. par jour, de foetus (de portées) dont les incisives n'avaient pas percé. Ce phénomène pourrait être révélateur d'un retard dans le développement. À 100 mg/kg m. c. par jour, les effets non reliés au traitement sur le plan squelettique comprennent la fréquence accrue de la présence de la fontanelle antérieure moyenne, l'ossification incomplète de l'os hyoïde et la présence d'un os supplémentaire entre la 5^{e} et la 6^{e} pièce sternale. On pense que les effets observés au niveau du squelette à 20 et 100 mg/kg m. c. par jour pourraient correspondre à un retard temporaire du développement, et rien n'indique l'existence d'effets structuraux irréversibles. Par conséquent, il ne semble pas que l'isoxaflutole soit tératogène chez le lapin dans les conditions de l'étude. Prenant pour critères les observations cliniques (réduction du volume des matières fécales), le ralentissement du gain de m. c. et la réduction de la consommation d'aliments chez les mères à 100 mg/kg m. c. par jour, les chercheurs ont fixé à 20 et 100 mg/kg m. c. par jour la DSEO et le SEO, respectivement. Ils estiment que la fréquence accrue de la 27^{e} vertèbre antéro-sacrée à 5 mg/kg m. c. par jour est en corrélation avec le traitement, mais que ce n'est pas un effet nocif. Par conséquent, ils ont fixé à 5 mg/kg m. c. par jour, soit la plus faible dose testée, la DSENO pour la toxicité sur le plan du développement.

3.1.6 Neurotoxicité (aiguë et à court terme)

Les chercheurs ont évalué le pouvoir neurotoxique aigu de l'isoxaflutole (pureté de 99,2 %) chez des rats CD mâles et femelles. Ils ont administré par gavage une dose unique d'isoxaflutole (dans une préparation de méthylcellulose à 0,5 % dans l'eau distillée) à 10 rats par sexe et par groupe aux doses de 0 (véhicule seulement), 125, 500 et 2000 mg/kg m. c. par jour (le volume administré était de 10 mL/kg m. c.). Ils n'ont pas observé de mortalité et n'ont pas observé d'effets cliniques ou d'effets sur la m. c., le gain de m. c. ou la consommation d'aliments, attribuables au traitement. Chez les mâles exposés à 500 et 2000 mg/kg m. c. par jour, il existe une diminution statistiquement significative de la mesure de l'étalement du pied qui se pose sur le sol au jour 15. Cet effet n'a été observé à aucun autre intervalle et les valeurs obtenues sont comparables à celles d'avant les essais aux mêmes concentrations. Par conséquent, en l'absence de tout autre effet sur le fonctionnement des pattes arrière, on considère que ces valeurs ne sont fort probablement pas indicatrices d'un dysfonctionnement d'ordre neuromusculaire. Les chercheurs n'ont observé aucun autre effet important sur un des paramètres de la batterie d'observations fonctionnelles (BOF) et des essais portant sur l'activité motrice qui ont été

mesurés. Ils n'ont pas observé d'effet pathologique directement attribuable au traitement, ni d'effet histopathologique dans le cerveau, la moelle épinière ou le système nerveux périphérique chez les sujets des groupes témoins comme des groupes exposés aux fortes doses. À l'examen des résultats de l'étude, ils ont fixé à 2000 mg/kg m. c. par jour chez les deux sexes la DSEO pour les effets systémiques et pour la neurotoxicité.

Les chercheurs ont évalué le pouvoir neurotoxique à court terme de l'isoxaflutole (pureté de 99,2 %) chez des rats SD CD mâles et femelles. Ils ont administré la substance à l'essai dans le régime alimentaire à 10 rats par sexe et par groupe aux doses de 0, 25, 250 et 750 mg/kg m. c. par jour pendant au moins 90 jours. Ils ont administré aux témoins un régime standard de laboratoire, sans traitement, dans des conditions identiques. Il n'y a pas eu de mortalité, d'observations d'effets cliniques ou d'effets sur la consommation alimentaire, attribuables au traitement. Les chercheurs ont observé un effet attribuable au traitement sur la m. c. et le gain de m. c. chez les mâles exposés à 750 mg/kg m. c. par jour. Chez les mâles exposés aux doses de 25 mg/kg m. c. par jour et plus, ils ont observé une diminution statistiquement significative de la force des sujets dans les pattes arrière et une légère diminution dans les pattes avant, au cours de la semaine 13. Cet effet n'est fort probablement pas indicatif de neurotoxicité et il n'a pas d'importance toxicologique, puisqu'on considère qu'il est bénin, qu'il n'a pas été observé au cours des deux essais et qu'il n'a été observé à aucun autre intervalle à ces doses. En outre, d'autres mesures de la fonction neuromusculaire chez ces groupes, comme les cotes de la démarche et de la locomotion, de l'étalement du pied qui se pose sur le sol et du réflexe de redressement, donnent des résultats comparables à ceux obtenus chez les témoins. Les chercheurs n'ont observé aucun autre effet important sur un des paramètres de la BOF et des essais portant sur l'activité motrice qui ont été mesurés. Ils n'ont pas constaté d'effet pathologique directement observable qui soit attribuable au traitement, ni d'effet histopathologique au niveau du cerveau, de la moelle épinière ou du système nerveux périphérique. À l'examen des résultats de l'étude, ils ont fixé la DSEO pour les effets systémiques à 250 et à 750 mg/kg m. c. par jour, chez les mâles et chez les femelles, respectivement. Ils ont fixé la DSEO pour la neurotoxicité à 750 mg/kg m. c. par jour chez les deux sexes.

3.1.7 Études mécanistes spéciales chez le rat et la souris

Afin d'évaluer le mécanisme à l'origine de la fréquence accrue des tumeurs thyroïdiennes chez les rats mâles, causée par l'isoxaflutole, et afin de déterminer le lien entre ces tumeurs et la stimulation de la sécrétion d'enzymes hépatiques métabolisant les médicaments, les chercheurs ont administré quotidiennement 500 mg/kg m. c. par jour d'isoxaflutole (pureté de 99,7 %) dans le régime alimentaire pendant 14 jours à 14 rats SD mâles. Ils ont constitué un groupe témoin positif (80 mg/kg m. c. par jour de pentobarbital sodique) et un groupe témoin négatif. À la fin de la période de traitement de 14 jours, les chercheurs ont administré une dose de ^{125}I-thyroxine (0,4 mL, 10 μCi) par intraveineuse à six sujets de chaque groupe, et ils ont prélevé des échantillons sanguins pendant 48 h après le traitement en vue d'études sur la cinétique de la thyroxine. Ils ont utilisé six animaux de chaque groupe en vue de doser la tri-iodothyronine (T_3) et la thyroxine (T_4), de peser certains organes et d'évaluer l'activité d'enzymes hépatiques métabolisant les médicaments.

Les chercheurs n'ont pas observé de mortalité, de signe clinique attribuable au traitement ni d'effet attribuable au traitement sur la m. c., le gain de m c., la consommation d'aliments ou l'efficacité alimentaire. La concentration de T_4 a été significativement abaissée, avec peu ou pas de changement dans celle de la T_3. Les chercheurs ont observé une hausse attribuable au traitement de l'activité des enzymes métabolisant les médicaments de type I (système à oxydase à fonction mixte dépendant du cytochrome P-450, activité mesurée par la hausse de celle de la pentoxyrésurfine O-dépentylase [PROD]) et de type II (activité mesurée par la hausse de celle de l'uridine 5'-diphosphate-glucuronyltransférase [UDPGT]), enzymes dont on considère qu'elles sont associées à une augmentation de la clearance systémique de la ^{125}I-thyroxine et à une baisse concomitante de la concentration de la T_4 plasmatique et de la demi-vie biologique ($T_{½}$). Les chercheurs établissent un lien entre la hausse significative de concentration et la masse totale des protéines microsomales hépatiques, ainsi que la concentration microsomale du cytochrome P-450, et l'accroissement d'activité des enzymes métabolisant les médicaments de type I et de type II. La masse absolue et relative du foie, et la masse absolue de la thyroïde (non statistiquement significatif) se sont élevées. L'examen pathologique à l'oeil nu a mis en évidence l'hypertrophie de foies. Après l'injection intraveineuse de ^{125}I-thyroxine, l'absorption de l'iode par la thyroïde s'est légèrement accrue (même si elle était plus basse par g de tissu) et la masse thyroïdienne était significativement supérieure chez les sujets des groupes traités, à comparer aux témoins. Les résultats de l'étude semblent confirmer l'hypothèse à l'effet que la fréquence accrue de tumeurs thyroidiennes chez les rats mâles à 500 mg/kg m. c. par jour, observée dans l'étude sur la cancérogénécité pourrait être attribuable à un déséquilibre hormonal thyroïdien créé par la stimulation de la sécrétion de l'UDPGT suivie d'une baisse de la concentration plasmatique de la T_4, d'une clearance accélérée de celle-ci et du raccourcissement de son $T_{½}$. Il semblerait que l'isoxaflutole agisse comme un inducteur des enzymes métabolisant les médicaments de type I et de type II apparenté au phénobarbital. La formation de tumeurs thyroïdiennes chez les rats mâles traités à 500 mg/kg m. c. par jour d'isoxaflutole peut être consécutive aux effets associés au traitement sur le foie qui, à leur tour, altèrent la boucle de rétro-action entre la thyroïde et l'épiphyse, créant de la sorte un déséquilibre hormonal.

Afin d'établir la relation dose-réponse et d'étudier le rôle du système des oxydases à fonction mixte dans l'hypertrophie du foie, les chercheurs ont administré de l'isoxaflutole (pureté de 99,6 %) dans le régime alimentaire de 25 souris CD-1 mâles par groupe aux doses de 0, 175, 700, 2800 et 7000 ppm pendant 14 jours. Il n'y a pas eu de mortalité, d'observations d'effets cliniques ou d'effets sur la m. c. ou sur la consommation alimentaire, attribuables au traitement. À 700 ppm et plus, la masse absolue et la masse relative des foies restent élevées de manière significative. La concentration totale du cytochrome P-450 augmente en fonction de la dose. Cet effet devient statistiquement significatif à partir de 700 ppm. L'analyse des isoenzymes P-450 montre que la teneur élevée en P-450 est surtout attribuable à une hausse significative de l'activité absolue et relative de la PROD (famille P-450 2, isoenzymes B1) à partir de 175 ppm et de 700 ppm, respectivement, ainsi qu'à une hausse significative de l'activité absolue et relative de la benzoxyrésorufine *O*-débenzylase (BROD) (famille P-450 2B, isoformes B1 et B2) à partir de 175 ppm. L'activité absolue de l'éthoxyrésosurfine *O*-déséthylase (EROD) (famille P-450 1, isoenzymes A1) s'est accrue de manière significative à 2800 et

à 7000 ppm. L'activité absolue de la méthoxyrésosurfine *O*-déméthylase (MROD) (famille P-450 1, isoenzymes A2) s'est accrue de manière significative à partir de 700 ppm, mais il n'existe pas de relation dose-réponse. L'activité absolue de l'acide laurique 11- et 12-hydroxylase (prolifération du peroxysome) s'est accrue de manière significative à 7000 ppm. Les résultats indiquent que l'isoxaflutole cause une augmentation de la masse du foie proportionnelle à la dose chez les mâles de la souris, attribuable à une augmentation marquée de la concentration des enzymes du cytochrome P-450 de la famille P-450 2B, comme le fait le phénobarbital. Il ne semble pas induire de manière significative d'autres isoenzymes P-450 ou provoquer la prolifération du peroxysome. Il n'existe pas de DSEO. Le SEO est fixé à 175 ppm, compte tenu de l'activité absolue et relative élevée de la BROD et de l'activité absolue élevée de la PROD.

Afin d'établir la relation dose-réponse et d'étudier le rôle du système des oxydases à fonction mixte dans l'hypertrophie du foie, les chercheurs ont administré de l'isoxaflutole (pureté de 99,6 %) dans le régime alimentaire à 5 rats SD mâles par groupe aux doses de 0, 10, 100 et 400 mg/kg m. c. par jour pendant 14 jours. Il n'y a pas eu de mortalité, d'observations d'effets cliniques ou d'effets sur la m. c. ou sur la consommation alimentaire, attribuables au traitement. À 100 et à 400 mg/kg m. c. par jour, la masse absolue et la masse relative des foies sont élevées de manière significative. La concentration totale du cytochrome P-450 augmente en fonction de la dose. Cet effet est statistiquement significatif à toutes les doses. L'analyse des isoenzymes P-450 montre une hausse significative de l'activité absolue et relative (relative à la teneur totale du foie en P-450) de la PROD (famille P-450 2, isoenzymes B1) et de la BROD (famille P-450 2B, isoformes B1 et B2) à toutes les doses. L'activité absolue de l'EROD (famille P-450 1, isoenzymes A1) s'est accrue de manière significative à toutes les doses, mais il n'existe pas de relation dose-réponse. Elle a cependant baissé en comparaison du P-450 total dans le foie aux concentrations de 100 et de 400 mg/kg m. c. par jour. L'activité de la MROD (famille P-450 1, isoenzymes A2) ne s'est pas sensiblement modifiée en comparaison d'autres isoenzymes P-450. L'activité absolue de l'acide laurique 11- et 12-hydroxylase (prolifération du peroxysome) s'est accrue de manière significative à 400 mg/kg m. c. par jour. Ces résultats donnent à penser que l'isoxaflutole provoque une augmentation proportionnelle à la dose de la masse du foie chez les mâles du rat, qui pourrait être attribuable à une augmentation marquée de la concentration des enzymes du cytochrome P-450 de la famille P-450 2B (PROD et BROD), comme le fait le phénobarbital. Il ne semble pas induire de manière significative d'autres isoenzymes P-450 ou provoquer la prolifération du peroxysome. Il n'existe pas de DSEO. Le SEO est fixé à 10 mg/kg m. c. par jour, compte tenu de l'activité absolue et relative élevée de la PROD et de la BROD.

3.1.8 Résumé d'ensemble des essais toxicologiques

Les chercheurs ont procédé à un examen détaillé de la base de données toxicologiques disponibles sue le nouvel herbicide isoxaflutole (RPA 201772). Les données présentées sont complètes et exhaustives. Elles comprennent notamment toute la série d'études présentement exigées aux fins de l'homologation. Les études sont de bonne tenue et elles sont conformes aux protocoles d'essai présentement reconnus au palier international. La

qualité scientifique et réglementaire de la base de données toxicologiques est élevée, et on juge qu'elles permettent de définir clairement la toxicité de ce produit.

L'isoxaflutole (RPA 201772) est rapidement absorbé, la concentration maximale dans le sang entier étant atteinte en moins d'une heure. On estime à environ 39, 73 et 75 % la proportion moyenne de la dose administrée qui est absorbée par les groupes exposés à une dose élevée, à une faible dose et à une dose répétée, respectivement. Chez les sujets du groupe exposé à la dose élevée, les chercheurs ont trouvé la plus forte concentration tissulaire dans le sang et le plasma et, à un moindre degré, dans le foie et les reins des mâles ainsi que dans le foie, les reins, les poumons et le coeur des femelles. Chez les sujets des groupes exposés à la dose faible ou répétée, ils ont trouvé la plus forte concentration dans le foie et les reins. Les fèces constituent la principale voie d'élimination (environ 55-63 % de la dose administrée) chez les sujets du groupe exposé à la dose élevée. C'est l'urine dans le cas des groupes exposés à la faible dose et à la dose répétée (68-74 % de la dose administrée). La plus grande partie de la radioactivité est éliminée en moins de 24 h et en moins de 48 h après l'administration de la dose chez les sujets des groupes exposés à la faible et à la forte dose, respectivement. La récupération moyenne des fractions radioactives dans les tissus après 168 h est faible. Ceia signifie qu'il s'exerce sans doute une bonne clearance systémique de la substance à l'essai et qu'il y a peu de risque d'une accumulation. L'isoxaflutole est rapidement et très largement métabolisé. Le dicétonitrile RPA 202248 constitue son principal métabolite (70-85 % de la dose administrée). Le RPA 203328 (0,6-3,6 % de la dose administrée), le RPA 207048, le RPA 205834 et le RPA 205568 sont des métabolites mineurs. Le composé initial, l'isoxaflutole, a été décelé uniquement dans des extraits de matières fécales chez les sujets du groupe exposé à une dose unique élevée au cours des 24 premières heures. Les chercheurs n'ont observé aucune différence entre les sexes sur les plans de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion.

L'isoxaflutole exerce peu de toxicité aiguë par la voie orale et par la voie respiratoire chez le rat, ainsi que par la voie cutanée chez le lapin. Ce produit est très peu irritant pour les yeux et n'est pas irritant pour la peau du lapin. Ce n'est pas un sensibilisant de la peau du cobaye.

La formulation herbicide Converge 75 WDG exerce peu de toxicité aiguë par la voie orale et par la voie respiratoire chez le rat, ainsi que par la voie cutanée chez le lapin. Ce produit est très peu irritant pour les yeux et est légèrement irritant pour la peau du lapin. Ce n'est pas un sensibilisant de la peau du cobaye.

L'isoxaflutole n'a pas induit in vitro de mutations dans des cellules bactériennes ou de mammifères, en présence ou non du système d'activation métabolique du type S9. Dans deux essais in vitro, il n'a pas causé d'aberrations chromosomiques, en présence ou non d'une activation métabolique du type S9. Dans un essai in vivo du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse murines, les chercheurs n'ont observé aucun signe à l'effet que l'isoxaflutole cause des lésions chromosomiques ou d'autres effets conduisant à la formation de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques de souris traitées. À la lumière des résultats obtenus, on considère que l'isoxaflutole n'est pas génotoxique dans les conditions des études effectuées.

Dans le cadre d'études chroniques, à court terme et d'oncogénécité, des changements sur le plan hématologique (chez le chien), la toxicité pour le foie (souris, rat et chien), la toxicité pour la thyroïde (rat), la toxicité sur le plan ophtalmologique (rat) et la neurotoxicité (rat) sont les effets toxicologiquement significatifs observés.

Des changements d'ordre hématologique ont été observés dans le cadre de l'étude sur l'intoxication alimentaire de 52 semaines sur le chien. Il s'agit notamment d'une baisse des valeurs prises par les paramètres érythrocytaires (numération érythrocitaire, hémoglobine (Hb) et hématocrite (Hct)),de la fréquence accrue d'érythrocytes polychromatiques et d'une hématopoïèse extramédullaire indicatrice d'une anémie hémolytique régénérative. Ces changements ont été observés chez les mâles à 30 000 ppm et chez les femelles à ≥12 000 ppm.

Le foie est l'organe cible chez toutes les espèces, comme l'indiquent l'augmentation de la masse du foie, des changements au niveau de la chimie clinique et l'observation d'effets pathologiques directement observables et histopathologiques. Chez la souris, les chercheurs ont observé une augmentation de la masse du foie associée à des changements au niveau de la chimie clinique (hausse de l'activité de l'ALAT et de l'ASAT), des changements pathologiques directement observables et histopathologiques, comme l'accroissement de la fréquence de l'hypertrophie périacineuse, la nécrose d'hépatocytes individuels ainsi que la hausse du nombre de vacuoles de graisses dans les hépatocytes périacineux, chez les mâles à ≥1000 ppm et chez les femelles à 2000 ppm dans l'étude sur l'intoxication alimentaire de 90 jours, et chez les mâles à ≥500 ppm et chez les femelles à 7000 ppm dans l'étude de 78 semaines sur l'oncogénécité. Chez le rat, l'augmentation de la masse du foie a été observée chez les mâles à 500 mg/kg m. c. par jour dans l'étude sur l'intoxication alimentaire de 90 jours et chez les mâles à ≥20 mg/kg m. c. par jour et les femelles à 500 mg/kg m. c. par jour dans l'étude de 104 semaines sur la toxicité chronique et sur l'oncogénécité. Cette augmentation a été associée à des changements pathologiques directement observables et histopathologiques, notamment l'hypertrophie hépatocytique périacineuse. Les chercheurs ont aussi observé une augmentation de la masse du foie et l'hypertrophie centro-lobulaire chez les sujets des deux sexes à ≥20 mg/kg m. c. par jour dans l'étude sur la toxicité pour la reproduction portant sur deux générations, chez le rat. Chez le chien, l'augmentation de la masse du foie a été associée à des changements de la chimie clinique (activité de la PA, de l'ALAT, de la 5'-NT et de la γ-GT élevée) et à des signes histopathologiques (hypertrophie hépatocellulaire, agglutination centrolobulaire, coloration plus intense du cytoplasme à la périphérie, nécrose et fibrose centrolobulaires, formation de vacuoles dans des hépatocytes et appauvrissement centrolobulaire en glycogène) à ≥12 000 ppm chez les sujets des deux sexes.

Dans le cadre de l'étude de 104 semaines sur la toxicité chronique et sur l'oncogénécité chez le rat, la masse de la thyroïde est significativement supérieure chez les mâles exposés à au moins 20 mg/kg m. c. par jour. Cette observation s'accompagne de celle d'effets pathologiques directement observables et histopathologiques, notamment l'hyperplasie folliculaire kystique thyroïdienne.

Dans le cadre d'une étude de 78 semaines sur l'oncogénécité chez la souris, les chercheurs ont observé des effets néoplasiques dans le foie, notamment une hausse de la fréquence de carcinomes et d'adénomes hépatocellulaires dans le foie de sujets des deux sexes exposés à 7000 ppm, et de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles exposés à 500 ppm. Dans le cadre d'une étude de 104 semaines sur la toxicité chronique et l'oncogénécité chez le rat, des manifestations néoplasiques ont été observées au niveau du foie et de la thyroïde. Ce sont notamment la fréquence accrue d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires, et d'adénomes et de carcinomes combinés chez les sujets des deux sexes exposés à 500 mg/kg m. c. par jour, et la fréquence accrue d'adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes chez les mâles à 500 mg/kg m. c. par jour. Aucun tissu néoplasique n'a été trouvé dans le cadre de l'étude sur l'intoxication alimentaire de 52 semaines chez le chien.

L'inexistence d'un potentiel mutagène de l'isoxaflutole évalué par différents essais in vitro sur des cellules bactériennes et de mammifères et in vivo chez la souris donne à penser qu'il peut exister un lien entre la formation de tumeurs chez la souris et le rat, et des mécanismes non génotoxiques.

On considère que la fréquence accrue d'adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes chez les mâles du rat est consécutive à la stimulation de la sécrétion d'enzymes microsomales dans le foie, qui altère la boucle de rétroaction entre la thyroïde et l'épiphyse, créant de la sorte un déséquilibre hormonal. Dans le cadre d'une étude de 14 jours sur des rats CD traités par gavage, les chercheurs ont constaté que l'isoxaflutole fait s'abaisser la concentration de T_4, sans effet marqué, sinon aucun sur celle de la T_3, s'élever la masse du foie et celle de la thyroïde, s'élever la concentration et la masse totale des protéines microsomales hépatiques, ainsi que la concentration microsomale du cytochrome P-450. Il fait aussi s'accroître l'activité des enzymes métabolisant les médicaments de type I (PROD) et de type II (UDPGT), active la clearance systémique de la ^{125}I-thyroxine, qui s'accompagne d'une baisse concomitante de la concentration de la T_4 et du $T_{½}$, et provoque une augmentation de l'absorption thyroïdienne d'iode. Les chercheurs n'ont pas mesuré la concentration de la thyréostimuline. Dans le cadre de l'étude sur l'intoxication alimentaire de 104 semaines, les chercheurs ont décelé les signes d'une progression de l'hyperplasie à la néoplasie chez le rat (hausse de la fréquence de l'hyperplasie folliculaire kystique et des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes chez les mâles exposés à 500 mg/kg m. c. par jour). Ces résultats viennent étayer l'hypothèse à l'effet que l'isoxaflutole peut avoir induit la formation de tumeurs thyroïdiennes chez des rats mâles, consécutivement à des effets au niveau hépatique attribuables au traitement, et à l'origine d'une modification de la boucle de rétroaction entre la thyroïde et l'épiphyse, créant de la sorte un déséquilibre hormonal.

La fréquence accrue des tumeurs hépatiques a été attribuée, chez les deux espèces, à un mécanisme non génotoxique déclenché par une induction enzymatique microsomale prononcée. Dans les études sur l'intoxication alimentaire de 14 jours chez le rat et la souris, il a été établi que la stimulation de changements dans la masse du foie est associée à la prolifération microsomale accompagnée d'une stimulation de l'enzyme P-450 (intensification de l'activité de la PROD et de la BROD). Il n'y a pas eu de prolifération de peroxysomes (pas de stimulation des acide laurique hydroxylases). Ces résultats

donnent à penser que l'isoxaflutole pourrait agir à la manière d'une substance stimulante des enzymes de type I et de type II métabolisant les médicaments, comme le fait le phénobarbital. La plus forte dose testée est à l'origine d'une stimulation enzymatique maximale et de la production de tumeurs. Les doses plus faibles n'ont pas été à l'origine d'une stimulation des oxydases à fonction mixte, non plus qu'elles ont été à l'origine de la formation de tumeurs. Ces résultats pourraient signifier qu'il existe un seuil à la formation de tumeurs hépatiques chez les rongeurs. Les études traitant des enzymes hépatiques ont été réalisées en un court laps de temps (14 jours) et les résultats obtenus ne permettent pas d'établir un lien entre des événements précurseurs et la formation de tumeurs. Par conséquent, on considère que les études présentées afin d'établir un fondement mécaniste pour la formation de tumeurs ont une valeur indicatrice, mais ne sont pas convaincantes.

Selon les critères du National Toxicology Program, il y a indication nette d'activité cancérogène donnée par des études lorsque les résultats permettent d'établir, en fonction de la dose, 1) un accroissement de la fréquence de néoplasmes malins, 2) un accroissement de la fréquence d'une combinaison de néoplasmes malins et bénins, 3) ou une hausse marquée de la fréquence des néoplasmes bénins s'il y a indice, dans l'étude en question ou dans d'autres études, d'une progression possible de ces tumeurs à la forme maligne. Si on applique cette définition, il appert nettement que l'isoxaflutole exerce une activité cancérogène. Le poids de la preuve tend à montrer cette substance comme étant « susceptible » d'être cancérogène chez l'humain, peu importe les voies d'exposition. Cette catégorisation repose sur la fréquence accrue de tumeurs hépatiques chez deux espèces de rongeurs observée dans le cadre de deux études à long terme de qualité adéquate. Ces tumeurs ont été observées chez des sujets des deux sexes de la souris et du rat, et elles sont apparues tôt chez les mâles de la souris et chez les mâles et les femelles du rat. Les chercheurs ont également observé une fréquence accrue de tumeurs thyroïdiennes chez les rats mâles.

La marge d'exposition (ME), calculée sous forme de DSEO pour la valeur toxicologique de référence, divisée par la dose journalière admissible (DJA), a été déterminée en fonction de la fréquence des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles de la souris et du rat ainsi qu'en fonction de la fréquence des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes chez les rats mâles (la valeur toxicologique de référence est la DSEO pour ce type de tumeur). Chez la souris, et à comparer à la DJA, la ME pour les adénomes hépatocellulaires s'élève à 12 800 et à 15 600 pour les mâles et les femelles, respectivement. Pour les carcinomes hépatocellulaires chez la souris, elle s'élève à 640 et 15 600 pour les mâles et les femelles, respectivement, à comparer à la DJA. À comparer à celle-ci, la ME pour les adénomes et les carcinomes hépatocellulaires chez les mâles et les femelles du rat s'élève à 4000. À comparer à la DJA, la ME pour les adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes chez les rats mâles s'élève à 4000.

On lit dans le Federal Register (23 septembre 1998, vol. 63, n° 184, pp. 50773-50784) que l'EPA a décidé qu'aux fins de la caractérisation du risque, il fallait appliquer une approche non linéaire fondée sur des ME à la lésion thyroïdienne précurseur la plus sensible chez le rat mâle, et qu'il fallait procéder par extrapolation linéaire aux faibles doses dans le cas de tumeurs hépatiques chez le rat. La DSEO de 2 mg/kg m. c. par jour

chez les mâles, obtenue dans le cadre d'une étude mixte de 104 semaines sur la cancérogénécité et sur la toxicité chronique pour le rat, a servi à l'évaluation du risque de cancer associée à l'approche non linéaire de détermination des ME. Dans ce cas, les ME de cancer sont estimées en divisant la DSEO pour les effets cancérogènes par l'exposition chronique. La valeur toxicologique de référence et le SENO se situe à 20 mg/kg m. c. par jour, lorsqu'on prend comme critère l'hyperplasie thyroïdienne. Dans cette étude, les tumeurs sont d'abord apparues à la dose de 500 mg/kg m. c. par jour. Par la suite, on a décidé qu'il n'y a pas de raison de ne pas inclure les résultats obtenus dans le cadre de l'étude de 78 semaines sur la toxicité par la voie alimentaire et sur la cancérogénécité chez la souris, au moment de déterminer l'indice de risque pour l'estimation du cancer (Q_1^*) devant servir à l'estimation du risque par extrapolation linéaire aux faibles doses. Les chercheurs ont déterminé le Q_1^* associé aux foies de quatre groupes, constitués respectivement des souris mâles, des souris femelles, des rats mâles et des rats femelles. Ils ont utilisé celui ayant la valeur à la plus grande puissance. Voici les 4 estimations : $3,55 \times 10^{-3}$ pour le foie chez les femelles de la souris CD-1, $3,84 \times 10^{-3}$ pour le foie chez les femelles du rat, $1,14 \times 10^{-2}$ pour le foie chez les mâles de la souris CD-1, $5,27 \times 10^{-3}$ pour le foie chez les mâles du rat. Prenant pour critère les tumeurs hépatiques chez le mâle de la souris (adénomes et carcinomes), le risque unitaire, Q_1^* (mg/kg m. c. par jour)$^{-1}$ d'isoxaflutole, s'élève à $1,14 \times 10^{-2}$ en équivalents humains, convertis de l'animal à l'humain en appliquant le facteur de proportionnalité de 3/4 (1994, Tox-Risk, 3.5-K. Crump). Par l'application de l'approche linéaire et l'utilisation d'un Q_1^* de $1,14 \times 10^{-2}$, on parvient à une limite supérieure de risque de cancer se chiffrant à $9,3 \times 10^{-8}$. Cette estimation linéaire du risque, associée à l'application de l'isoxaflutole sur le maïs, est inférieure au niveau préoccupant de l'EPA pour le risque de cancer évalué sur la totalité de la durée de vie.

Les chercheurs ont constaté la toxicité pour les yeux dans le cadre des études à court terme, de toxicité chronique et d'oncogénécité ainsi que sur la reproduction chez le rat. Ces lésions n'ont pas été observées chez la souris ni chez le chien. Dans une étude sur l'intoxication alimentaire de 90 jours chez le rat, les chercheurs ont observé d'importants effets cliniques, ophtalmologiques, pathologiques directement observables et histopathologiques, attribuables au traitement, sur les yeux des mâles à $\geq$10 mg/kg m. c. par jour, et sur les yeux des femelles à 100 mg/kg m. c. par jour. Il s'agissait, quant aux effets cliniques et ophtalmologiques, de la fréquence accrue de l'opacification des yeux et de foyers d'opacification cornéenne, respectivement. Ces derniers sont devenus apparents au cours de la semaine 3 et ont persisté jusqu'à la fin de l'étude. Quant à l'important effet pathologique directement observable, il s'agit de la fréquence accrue de l'opacification cornéenne chez les sujets des deux sexes à 100 mg/kg m. c. par jour. La fréquence globale des lésions cornéennes est similaire chez les sujets des deux sexes, même si elles sont plus graves chez les mâles. Dans l'oeil, les effets histopathologiques importants comprennent la formation de vacuoles, l'exfoliation des cellules épithéliales superficielles, l'épaississement de l'épithélium, la nécrose et l'inflammation, des réactions fibroblastiques subépithéliales et la vascularisation du stroma. Dans le cadre d'une étude de 104 semaines sur la toxicité chronique et l'oncogénécité chez le rat, des signes de toxicité au niveau oculaire ont été observés principalement chez les mâles à $\geq$20 mg/kg m. c. par jour. Il s'agit notamment de la kératite, de la vascularisation du stroma, de l'épaississement de l'épithélium et de l'exfoliation de cellules épithéliales

superficielles. Chez les mâles exposés à 2,0 mg/kg m. c. par jour, les chercheurs ont observé une hausse de la fréquence des cas de kératite chronique. Dans une étude sur deux générations portant sur la toxicité par le régime alimentaire sur le plan de la reproduction chez le rat, les chercheurs ont observé des lésions oculaires attribuables au traitement (kératite chronique et inflammation cornéenne subaiguë chez les mâles et les femelles adultes de la F_1 ainsi que chez les petits et les nouvellement sevrés de la F_2 à 500 mg/kg m. c. par jour.

Les études mécanistes présentées par le demandeur donnent à penser que les lésions oculaires peuvent être liées biochimiquement à l'inhibition de l'enzyme 4-hydroxyphényl- pyruvate dioxygénase (4-HPPDase), qui intervient dans le catabolisme normal de la tyrosine. L'inhibition de cette enzyme donne lieu à une hausse de la concentration sanguine de la tyrosine et du 4-hydroxyphényl-pyruvate (4-HPP) (tyrosinémie), dont on pense qu'elle est en corrélation avec la hausse des lésions cornéennes. Les chercheurs ont pensé que la kératite consécutive à ces lésions est causée par le dépôt de tyrosine sous forme de cristaux dans le tissu épithélial cornéen, s'accompagnant d'un endommagement des membranes cellulaires et des lysosomes. Bien que ce lien entre la concentration plasmique de tyrosine et la formation de lésions oculaires semble réel chez le rat, d'autres facteurs peuvent aussi intervenir puisque de telles lésions n'ont pas été observées chez la souris, même lorsque la concentration plasmique de tyrosine est élevée. Il semble que ces lésions soient spécifiques à certaines espèces, du fait qu'elles ont été observées chez le rat, mais non chez la souris et chez le chien. Des études suggèrent que si la 4-HPPDase est inhibée, d'autres voies peuvent servir à l'élimination de la tyrosine en excédent et du 4-HPP, et que le caractère spécifique à certaines espèces pourrait être lié à la capacité d'utiliser cette voie de relève. Une étude sur des rats et des souris indique que la souris pourrait avoir une plus grande capacité d'exploiter cette voie que le rat, par conséquent, d'exploiter la voie catabolique normale pour la tyrosine, soit par la conversion de la tyrosine et du 4-HPP en 4-hydroxyphényl-lactate (4-HPLA) et en 4-hydroxyphényl-acétate (4-HPPA), qui sont excrétés dans l'urine.

L'opacification cornéenne est observée chez les personnes souffrant de tyrosinémie de type II (syndrome de Richer-Hanhart). Cette maladie est causée par un déficit en tyrosine aminotransférase (TAT), l'enzyme qui intervient dans la conversion de la tyrosine en 4-HPPA dans le foie. L'agent thérapeutique 2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl) cyclohexane-1,3-dione (NTBC), employé chez l'humain, bloque sélectivement la 4-HPPDase. Il est appliqué au traitement de la tyrosinémie de type I (maladie héréditaire et souvent fatale attribuable à un déficit en fumaryl acétoacétase). L'administration du NTBC est un traitement efficace contre cette maladie et ne cause pas de lésions cornéennes. Il est également un inhibiteur plus puissant de la 4-HPPDase que l'isoxaflutole (spécifiquement, que le métabolite RPA 202248). Selon le demandeur, la documentation scientifique suggère également qu'on n'observerait pas de lésions oculaires chez les personnes atteintes d'un déficit héréditaire en HPPDase, et que l'humain pourrait, comme la souris, avoir la capacité de cataboliser la tyrosine autrement que par la chaîne normale de réactions en cas de déficience en HPPDase ou si celle-ci est bloquée.

Des études mécanistes paraissent indiquer que les lésions cornéennes peuvent être associées à l'inhibition de la 4-HPPDase dans le catabolisme de la tyrosine. Il semble en outre que le rat est plus sensible à cet effet que la souris ou le chien. Cela pourrait être attribuable au développement imparfait d'une chaîne de réactions cataboliques de relève chez le rat. L'étude comparée du métabolisme chez des rats et des souris traités à l'isoxaflutole donne à penser qu'il peut exister une différence au niveau du profil d'excrétion de la tyrosine entre le rat et la souris. Cependant, faute d'un groupe témoin, on voit mal la signification des différences entre ces deux espèces, si les différences interspécifiques sur le plan du métabolisme sont à l'origine des écarts sur le plan de la susceptibilité aux lésions oculaires, et, le cas échéant, si ces différences signifient quelque chose pour l'humain. Par conséquent, il est impossible de considérer que les lésions oculaires chez le rat n'ont pas de signification sur le plan de l'évaluation du risque chez l'humain, d'autant plus que des articles ont signalé que la tyrosinémie humaine peut causer des lésions oculaires.

Dans le cadre de l'étude de 104 semaines sur la toxicité chronique et l'oncogénécité chez le rat, les chercheurs ont observé une dégénérescence axonale et myélinique, la dégénérescence focale et une inflammation musculaire de la cuisse chez les mâles à ≥20 mg/kg m. c. par jour et chez les femelles à 500 mg/kg m. c. par jour. Ces effets sont associés à une démarche anormale et à l'emploi limité des membres chez les sujets des deux sexes à 500 mg/kg m. c. par jour, et ils ne deviennent apparents que plus tard dans l'étude. Dans le cadre des études sur la neurotoxicité aiguë et à court terme, les chercheurs n'ont pas observé d'effet neurotoxique attribuable au traitement, même aux doses les plus élevées (2000 mg/kg m. c. par jour dans l'étude sur la neurotoxicité aiguë, 750 mg/kg m. c. par jour dans l'étude sur la neurotoxicité à court terme).

Chez le rat, les effets sur la reproduction comprennent un nombre supérieur de mort-nés et la baisse de l'indice de viabilité, principalement à 20 mg/kg m. c. par jour et à 500 mg/kg m. c. par jour. Aucun effet sur les indices d'accouplement ou de fertilité, ni sur ceux de la gestation, des naissances vivantes et du sevrage n'a été signalé. Les effets sur le développement comptent une réduction de la masse corporelle, l'absence de lait dans l'estomac et le sous-développement des papilles rénales chez les petits à 500 mg/kg m. c. par jour.

Chez le rat et le lapin, les chercheurs ont observé des effets sur le développement à des doses qui n'exercent pas d'effet toxique chez les mères (la DSEO pour le développement est inférieure à la DSEO chez les mères). Chez le rat, la sensibilité supérieure prend la forme d'un retard de croissance caractérisé par une baisse de la m. c. des foetus, et de la fréquence accrue de cas d'ossification retardée des pièces sternales, des métacarpes et des métatarses. Chez le lapin, cette sensibilité supérieure prend la forme de la fréquence accrue de foetus ayant un plus grand nombre de vertèbres antéro-sacrées à la dose la plus faible, et d'un nombre accru de foetus souffrant d'anomalies squelettiques aux deux doses supérieures suivantes. Les chercheurs ont établi chez les deux espèces une DSENO pour la toxicité sur le plan du développement, soit 5 mg/kg m. c. par jour chez le lapin et 10 mg/kg m. c. par jour chez le rat. Les chercheurs considèrent que l'isoxaflutole n'est tératogène chez aucune des deux espèces.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible

La DSEO la plus appropriée provient de l'étude alimentaire de 104 semaines chez le rat. Elle se chiffre à 0,5 mg/kg m. c. par jour. Elle est fondée sur la fréquence accrue des cas de toxicité au niveau oculaire (fréquence accrue de la kératite) observée chez les mâles à la dose supérieure suivante, soit 2,0 mg/kg m. c. par jour. Pour déterminer la DJA, un facteur de sécurité (FS) de 100 est appliqué à la DSEO en vue de compenser les variations inter- et intra-spécifiques.

Chez le rat et le lapin, les effets sur le développement sont observés à des doses qui ne sont pas toxiques pour la mère (c.-à-d. que la DSEO pour le développement est inférieure à la DSEO chez la mère). Chez le rat, la sensibilité supérieure s'est manifestée par un retard de croissance caractérisé par la baisse de la m. c. des foetus et la hausse de la fréquence du retard dans l'ossification des pièces sternales, des métacarpes et des métatarses. Chez le lapin, elle s'est manifestée par l'apparition de foetus ayant un nombre accru de vertèbres antéro-sacrées à la plus faible dose testée, ainsi que de foetus comportant davantage d'anomalies squelettiques, aux deux autres doses supérieures. Dans les deux cas, une DSENO a été établie en ce qui regarde la toxicité sur le plan du développement, soit 5 mg/kg m. c. par jour chez le lapin et 10 mg/kg m. c. par jour chez le rat. On considère que l'isoxaflutole n'est pas tératogène chez ces deux espèces. On juge non justifié d'ajouter un FS additionnel pour tenir compte de cette sensibilité supérieure chez les foetus du rat et du lapin, puisqu'il existe déjà un FS intégré au choix de la DSEO pour l'effet toxicologique crucial qui sert à la détermination de la DJA (soit à la DSEO de 0,5 mg/kg m. c. par jour, contre 2,0 mg/kg m. c. par jour dans l'étude alimentaire de 104 semaines chez le rat en ce qui touche la toxicité pour le foie, pour la thyroïde et pour les yeux ainsi que la neurotoxicité chez les mâles, et 20 mg/kg m. c. par jour en ce qui regarde l'hépatotoxicité chez les femelles, comme déterminé par l'EPA). La ME (ici, la DSENO divisée par la DJA) pour la toxicité sur le plan du développement est d'au moins 1000 à comparer à la DJA.

Par conséquent, en prenant la DSEO de 0,5 mg/kg m. c. par jour et un FS de 100, on détermine que la DJA proposée se chiffre à 0,05 mg/kg m. c. par jour.

3.3 Dose aiguë de référence

À cause de la sensibilité supérieure à l'exposition à l'isoxaflutole des foetus chez le rat et le lapin (des effets sur le développement sont observés à des doses non toxiques pour la mère), les chercheurs ont déterminé une dose de référence aiguë (DRA) pour la sous-population composée des femmes (13 ans et plus). Prenant comme critère la plus faible DSENO pour le développement, de 5,0 mg/kg m. c. par jour (la plus faible dose testée) dans l'étude sur le développement chez le lapin, la DRA recommandée s'élève à 0,017 mg/kg m. c. par jour. Dans cette étude, les chercheurs ont observé une hausse de la fréquence de sujets ayant une 27^{e} vertèbre antéro-sacrée à la dose de 5,0 mg/kg m. c. par jour. La fréquence de cette anomalie chez les foetus est fonction de la dose et dépasse la limite supérieure de la plage historique des valeurs témoins fournies dans cette étude pour les animaux de cette variété et de ce laboratoire. Puisque la fréquence de sujets souffrant de cette anomalie à la dose de 5,0 mg/kg m. c. par jour n'est pas associée à des effets sur

le nombre de côtes, les chercheurs ont considéré que cet effet est attribuable au traitement, mais qu'il n'est pas nocif. De plus, à la dose supérieure suivante, soit 20 mg/kg m. c. par jour, une fréquence à la hausse de cas de la première ou des premières côtes à l'état rudimentaire, et une fréquence à la hausse de sujets ayant 13 côtes de chaque côté, une fréquence à la baisse des sujets ayant 12 côtes de chaque côté, ainsi qu'une fréquence à la hausse de foetus chez qui l'ossification est réduite. On a appliqué à cette DSEO un FS additionnel de 100 pour tenir compte des variations à l'intérieur des espèces et entre les espèces, ainsi qu'un autre FS de 3 pour tenir compte de la sensibilité accrue des foetus du rat et du lapin (FS = 300).

Du fait que l'isoxaflutole ne semble pas présenter de danger en termes d'exposition aiguë, les chercheurs n'ont pas déterminé de DRA pour l'ensemble de la population. Ils n'ont pas observé d'effet attribuable au traitement dans les études de toxicité aiguë ou à court terme, ou encore dans les études de neurotoxicité subaiguë ou subchronique, soulevant des préoccupations dans l'évaluation du risque alimentaire aigu dans la population en général.

3.4 Choix d'un effet toxicologique de référence en vue de l'évaluation du risque professionnel ou occasionnel

Le Converge 75 WDG exerce une faible toxicité aiguë par voie orale ou respiratoire chez le rat, et par voie cutanée chez le lapin. En outre, chez ce dernier, il est très peu irritant pour les yeux et légèrement irritant pour la peau. Ce n'est pas un sensibilisant cutané chez le cobaye.

Vu l'aspect à court terme de la période d'exposition (c.-à-d. des applications uniques dans le cas des producteurs agricoles et deux semaines au maximum dans celui des spécialistes de l'application), et compte tenu du fait que l'exposition se fait principalement par voie cutanée, une étude sur la toxicité par voie cutanée serait la plus appropriée à l'évaluation du risque. Dans une étude de 21 jours sur cette forme de toxicité chez le rat, les chercheurs ont observé une légère augmentation de la masse du foie chez les sujets des deux sexes à la dose la plus élevée, soit 1000 mg/kg m. c. par jour. En l'absence de tout signe confirmatif de chimie clinique et pathologique directement observable ou histopathologique à cette dose, on considère qu'il s'agit d'une adaptation mineure, sans importance biologique ou toxicologique. Par conséquent, la DSENO est fixée à 1000 mg/kg m. c. par jour.

On observe une fréquence accrue d'effets sur le développement des foetus de rat et de lapin à des doses sans effet toxique chez le mère (la DSEO pour le développement est inférieure à la DSEO chez la mère). Chez le rat, la sensibilité accrue s'est manifestée par un retard de la croissance caractérisé par une baisse de la masse des foetus et une augmentation de la fréquence des cas de retard de l'ossification. Chez le lapin, la sensibilité accrue s'est manifestée par un nombre accru de foetus ayant davantage de vertèbres antéro-sacrées à la plus faible dose testée, et par un nombre accru de foetus ayant davantage d'anomalies squelettiques aux deux doses supérieures suivantes. Une DSENO (5 mg/kg m. c. par jour chez le lapin, 10 mg/kg m. c. par jour chez le rat) a été fixée pour la toxicité sur le plan du développement chez ces deux espèces. Chez ces deux

espèces toujours, les chercheurs n'ont observé aucun effet tératogène, même à la concentration la plus élevée (500 et 100 mg/kg m. c. par jour chez le lapin et chez le rat, respectivement). On considère donc que l'isoxaflutole n'est pas tératogène chez ces espèces. Considérant la DSEO pour le développement et chez la mère dans l'étude de toxicité pour le développement portant sur deux générations, on parvient à la conclusion que les petits du rat ne deviennent pas plus sensibles.

Il n'y a pas de signe de neurotoxicité. Une toxicité oculaire a été signalée dans les études sur la toxicité et l'oncogénécité à court terme et chronique, ainsi que dans les études sur la reproduction chez le rat. Ces lésions n'ont été observées ni chez la souris ni chez le chien. Prenant la fréquence accrue des cas d'opacification cornéenne associée à des effets histopathologiques chez les mâles exposés à 10 mg/kg m. c. par jour (la dose supérieure suivante) dans l'étude alimentaire de 90 jours chez le rat, la DSEO la plus appropriée pour la toxicité oculaire est fixée à 3,0 mg/kg m. c. par jour. Dans cette étude, l'opacification cornéenne est devenue pour la première fois manifeste après 3 semaines chez les mâles exposés à ≥10 mg/kg m. c. par jour et chez les femelles exposées à 100 mg/kg m. c. par jour.

Les chercheurs ont observé l'augmentation de la fréquence d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires chez les rats et les souris mâles et femelles. La fréquence des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes est également augmentée chez les rats mâles. En prenant comme critère la fréquence accrue de carcinomes hépatocellulaires chez les mâles à la 78e semaine dans l'étude sur l'oncogénécité chez la souris, la plus basse DSEO pour l'action cancérigène est évaluée à 3,2 mg/kg m. c. par jour. L'inexistence d'un pouvoir mutagène de l'isoxaflutole dans une série de tests in vitro sur des cellules bactériennes et de mammifères ainsi que dans le test in vivo chez la souris paraissent indiquer que l'apparition de tumeurs chez la souris ou le rat pourrait être associée à des mécanismes non génotoxiques. On a également considéré que l'apparition des tumeurs thyroïdiennes est consécutive à l'induction des enzymes microsomales hépatiques à l'origine d'altérations de la boucle de rétroaction entre la thyroïde et l'épiphyse, créant de la sorte un déséquilibre hormonal. Des études mécanistes semblent indiquer l'existence possible d'un seuil d'induction des tumeurs hépatiques chez les rongeurs. Toutefois, la preuve n'est pas concluante.

Compte tenu de l'augmentation de la fréquence de tumeurs hépatiques chez (les deux sexes) de deux espèces de rongeurs et de tumeurs thyroïdiennes chez les rats mâles dans des études à long terme adéquates, l'ensemble de la preuve nous porte à conclure que, peu importe la voie d'exposition considérée, l'isoxaflutole a « probablement » un pouvoir cancérigène chez l'humain.

On lit dans le Federal Register (23 septembre 1998, vol. 63, n° 184, pp. 50773-50784) que l'EPA a décidé qu'aux fins de la caractérisation du risque, il fallait appliquer une approche non linéaire fondée sur des ME à la lésion thyroïdienne précurseur la plus sensible chez le rat mâle, et qu'il fallait procéder par extrapolation linéaire aux faibles doses dans le cas de tumeurs hépatiques chez le rat. La DSEO de 2 mg/kg m. c. par jour chez les mâles, obtenue dans le cadre d'une étude mixte de 104 semaines sur la cancérogénécité et sur la toxicité chronique pour le rat, a servi à l'évaluation du risque de

cancer associée à l'approche non linéaire de détermination des ME. Dans ce cas, les ME de cancer sont estimées en divisant la DSEO pour les effets cancérogènes par l'exposition chronique. La valeur toxicologique de référence et le SENO se situe à 20 mg/kg m. c. par jour, lorsqu'on prend comme critère l'hyperplasie thyroïdienne. Dans cette étude, les tumeurs sont d'abord apparues à la dose de 500 mg/kg m. c. par jour. Par la suite, on a décidé qu'il n'y a pas de raison de ne pas inclure les résultats obtenus dans le cadre de l'étude de 78 semaines sur la toxicité par la voie alimentaire et sur la cancérogénécité chez la souris, au moment de déterminer l'indice de risque pour l'estimation du cancer (Q_1*) devant servir à l'estimation du risque par extrapolation linéaire aux faibles doses. Les chercheurs ont déterminé le Q_1* associé aux foies de quatre groupes, constitués respectivement des souris mâles, des souris femelles, des rats mâles et des rats femelles. Ils ont utilisé celui ayant la valeur à la plus grande puissance. Voici les 4 estimations : $3,55 \times 10^{-3}$ pour le foie chez les femelles de la souris CD-1, $3,84 \times 10^{-3}$ pour le foie chez les femelles du rat, $1,14 \times 10^{-2}$ pour le foie chez les mâles de la souris CD-1, $5,27 \times 10^{-3}$ pour le foie chez les mâles du rat. Prenant pour critère les tumeurs hépatiques chez le mâle de la souris (adénomes et carcinomes), le risque unitaire, Q_1* (mg/kg m. c. par jour)$^{-1}$ d'isoxaflutole, s'élève à $1,14 \times 10^{-2}$ en équivalents humains, convertis de l'animal à l'humain en appliquant le facteur de proportionnalité de 3/4 (1994, Tox-Risk, 3.5-K. Crump). Cette valeur correspond à la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 %.

Chez les ouvrières, un FS de 100 pour tenir compte des variations à l'intérieur des espèces et entre les espèces, ainsi qu'un autre FS de 3 pour tenir compte de la sensibilité accrue des foetus du rat et du lapin sont recommandés pour la détermination de l'effet toxicologique de référence sur le plan du développement. Un FS de 100 devrait suffire pour tous les autres effets toxicologiques chez les travailleuses et pour tous les effets toxicologiques chez les travailleurs.

3.5 Limite dans l'eau potable

Il en sera question à la section 4.2.

3.6 Effets sur la santé humaine et animale attribuables à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.6.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui appliquent l'herbicide

Le producteur agricole appliquant le Converge 75 WDG au moyen de matériel de pulvérisation au sol traite ordinairement 80 ha par jour, et le fait une fois au cours de la saison de croissance. Ce traitement précède la levée. Le spécialiste de l'application peut ordinairement traiter jusqu'à 140 ha par jour et être exposé au produit pendant 2 semaines au maximum.

Dans une étude sur l'absorption cutanée in vivo, les chercheurs ont administré du ^{14}C-isoxaflutole à des rats mâles, aux doses de 0,865, 7,32 et 79,00 $\mu g/cm^2$. Des groupes de 4 sujets ont été sacrifiés après 0,5, 1, 2, 4, 10 et 24 h après l'application. Des échantillons de l'urine et des fèces étaient prélevés à chacune des périodes

d'échantillonnage. Pour déterminer l'absorption cutanée, les chercheurs ont dosé la radioactivité dans les produits d'excrétion, la peau traitée, le sang, la carcasse et l'eau de rinçage des cages. Après 10 h, le taux d'absorption cutanée s'élevait à 3,46 %, et la quantité demeurant sur la peau et susceptible d'être absorbée s'élevait à 6 % avec la dose la plus faible, ce qui équivaut à un taux d'absorption de 9,5 %. Cette valeur est la plus appropriée à l'évaluation de l'exposition professionnelle.

L'exposition des spécialistes a été estimée à partir de la version 1.1 du Pesticide Handlers Exposure Database (PHED). Il s'agit d'une compilation de données dosimétriques passives s'appliquant aux personnes qui mélangent, transvasent et appliquent des pesticides ainsi qu'aux personnes qui retournent au champ, et d'un logiciel associé facilitant la production d'estimations de l'exposition en fonction de scénarios déterminés. Les estimations suivantes sont conformes aux critères de l'Accord de libre-échange nord-américain sur la qualité, la spécificité et la quantité de données.

Afin d'estimer l'exposition totale par voie cutanée et par inhalation en cas d'application du pesticide au moyen d'une rampe d'aspersion au sol, les chercheurs ont créé des sous-ensembles appropriés de données de qualité A et B à partir des fichiers du PHED concernant les personnes qui mélangent et qui transvasent les produits, et concernant les personnes qui les appliquent. Il n'existe pas de données appropriées dans le fichier concernant tous ces groupes. Le fichier concernant les personnes qui mélangent et qui transvasent les produits a été décomposé en sous-ensembles traitant du mélange sans confinement, des formulations en pâte granulée, et de manière à exclure toutes les données ponctuelles relatives à l'emballage dans des sachets hydrosolubles. Le fichier concernant les personnes qui appliquent les produits a été décomposé en sous-ensembles pour l'application par rampes d'aspersion au sol attachées à un camion ou à un tracteur à cabine ouverte. En ce qui regarde les données sur l'exposition cutanée et par inhalation, le nombre de données ponctuelles est acceptable. Ces estimations ont été calculées en fonction de personnes qui porteraient une couche de vêtements pendant le mélange, le transvasement et l'application, ainsi que des gants pendant le mélange et le transvasement. On ajoute un facteur de protection additionnel lorsque les personnes portent une combinaison par-dessus les vêtements pour le mélange, le transvasement et l'application du produit. Le tableau 3.1 donne un aperçu des estimations applicables aux producteurs agricoles et aux spécialistes de l'application.

Tableau 3.1 Estimation de l'exposition tirée de la version 1.1 du PHED pour l'isoxaflutole

Préposé à l'application (mélange, transvasement, application)	Sexe	Estimation de l'exposition[1] (cutanée + respiratoire) (mg/kg m. c. par jour)	Dose systémique (mg/kg m. c. par jour) corrigée pour l'absorption cutanée
Producteur	Homme	0,014	0,0016
	Femme	0,0178	0,0021
Spécialiste	Homme	0,0244	0,0029
	Femme	0,0311	0,0037

[1] Avec les hypothèses suivantes : la personne pèse 70 ou 55 kg, le traitement respecte le profil d'utilisation au Canada (80 ha/jour pour les producteurs, 140 ha/jour pour les spécialistes) et la dose maximale de 105 g m. a./ha, le facteur de protection est de 75 % lorsque le préposé porte une combinaison par-dessus une chemise à manches longues et un pantalon long à toutes les étapes, ainsi que des gants aux étapes du mélange et du transvasement.

On a appliqué les résultats d'estimation pour le scénario du pire des cas possibles à la détermination des marges d'exposition. Le tableau 3.2 les décrit.

Tableau 3.2 Marges d'exposition de l'isoxaflutole

Étude toxicologique	DSENO (mg/kg m. c. par jour)	Estimation appropriée de l'exposition (mg/kg m. c. par jour)	Marge d'exposition
Cutanée 21 jours	1000	0,0244	40984
Effets sur le développement	5	0,0037	1351
Effets oculaires	3	0,0029	1034

On considère que ces marges d'exposition sont adéquates.

L'évaluation chiffrée du risque de cancer s'élève à $4,7 \times 10^{-7}$. On considère que c'est adéquat. En réalité, le risque réel est probablement inférieur à cette valeur puisque nombre des hypothèses relatives à l'estimation de l'exposition sont très prudentes. Ce sont notamment celles relatives à l'emploi de véhicules à cabine ouverte, ce qui est rare chez les spécialistes, et une estimation prudente de l'absorption cutanée. De plus, on n'a pas tenu compte de la répartition des parts du marché.

On considère que les marges d'exposition susmentionnées et l'évaluation du risque de cancer sont adéquates pourvu que les avertissements suivants soient substitués à ceux figurant sur l'étiquette provisoire :

- Porter une combinaison par-dessus une chemise à manches longues et un pantalon long, ainsi que des bottes de caoutchouc pendant toutes les activités.

- Porter des gants résistants aux produits chimiques ainsi qu'un moyen de protection des yeux pour le mélange, le transvasement ainsi que le nettoyage et l'entretien du matériel.

3.6.2 Exposition occasionnelle

Comme l'application se fait uniquement avec du matériel de traitement au sol, et compte tenu du scénario d'utilisation agricole proposé, l'exposition occasionnelle de personnes et le risque encouru sont minimes.

3.6.3 Travailleurs

Comme l'isoxaflutole est appliqué avant la levée, il y aurait peu d'activités subséquentes à la levée qui seraient associées à l'emploi du Converge 75 WDG.

4.0 Résidus

4.1 Définition des résidus visés par les limites maximales de résidus

4.1.1 Définition des résidus dans le maïs, visés par les limites maximales de résidus

Métabolisme chez les végétaux
L'étude sur le métabolisme de l'isoxaflutole dans le maïs a permis de déterminer la nature des résidus dans cette culture. Il se fait par hydrolyse du noyau isoxazole pour former le RPA 202248, lui-même hydrolysé en RPA 203328.

La substance initiale n'a été identifiée dans aucune des matrices de maïs. Le RPA 203328 constitue le principal métabolite dans le fourrage, le fourrage brut et le grain. Le RPA 202248 est le seul autre métabolite identifié.

Des échantillons de fourrage de maïs ont été prélevés au champ 41 jours après le traitement (41 jours post-traitement ou JPT). Des échantillons au champ de maïs de grain et de fourrage brut ont été prélevés à maturité, 122 JPT et 138 JPT, respectivement.

Essais avec assolement en milieu clos
L'isoxaflutole a été appliqué au sol. Des cultures subséquentes d'un légume-feuille, d'une plante-racine et d'une petite céréale ont été plantées à des intervalles d'assolement de 34, 123 et 365 jours, correspondant à un nouveau semis après l'échec du premier, à une culture d'hiver suivant une culture de maïs ou un assolement annuel, respectivement. Les chercheurs n'ont trouvé de l'isoxaflutole à l'état de traces que dans certains produits agricoles bruts (PAB) de la culture de 34 jours. Les deux métabolites (RPA 202248 et RPA 203328) étaient tous les deux présents, et leur concentration s'abaissait avec le temps. Ces résultats signifient qu'il n'est pas nécessaire d'imposer des restrictions à l'assolement avec des cultures subséquentes lorsque l'isoxaflutole est appliqué aux cultures de maïs à la dose maximale recommandée sur l'étiquette.

Stabilité à l'entreposage
Les chercheurs ont dopé des fractions brutes et transformées de maïs avec les résidus de l'isoxaflutole et de ses métabolites (RP). Ils ont entreposé les échantillons à -10 °C. Ainsi, ils ont pu montrer que l'isoxaflutole et ses métabolites demeurent stables dans le maïs non transformé et dans ses fractions transformées jusqu'à 15 et 3 mois, respectivement. Tous les échantillons (provenant des études sur le métabolisme et sur les résidus) ont été entreposés, avant les analyses, pour les durées d'entreposage étudiées.

4.1.2 Définition des résidus dans les aliments d'origine animale en fonction de la limite maximale de résidus

Métabolisme chez les animaux
Les études portant sur le métabolisme chez les animaux ont été effectuées sur des chèvres allaitantes, des poules pondeuses et des rats, et révèlent un profil métabolique similaire. Les métabolites identifiés dans les études portant sur la chèvre ou sur la pondeuse ont également été trouvés chez le rat.

Celle sur la chèvre a permis de déterminer la nature des résidus chez les ruminants. Le métabolisme de l'isoxaflutole s'y fait par hydrolyse du noyau isoxazole et produit les métabolites RPA 202248 et RPA 205834 (lui-même hydrolysé en RPA 207048). Les chercheurs ont administré la dose aux chèvres pendant 7 jours, au moyen d'un pistolet tire-boulettes, pour donner un fardeau alimentaire de 10 ppm. Les fractions radioactives ont été éliminées principalement dans l'urine et les fèces, le reste de la radioactivité étant détecté dans les tissus, le lait, les eaux de rinçage des cages et les débris. Les chercheurs n'ont trouvé d'isoxaflutole dans aucun des tissus ni dans le lait. Le RPA 202248 constitue un constituant majeur dans tous les tissus, y compris dans le lait. Le RPA 207048 constitue un constituant mineur dans les tissus et dans le lait.

Ayant estimé le fardeau alimentaire maximal à 1,4 ppm, les chercheurs ont administré de l'isoxaflutole à des vaches laitières dans leur régime alimentaire pendant 42 jours aux concentrations de 4,6 ppm (3 ×), de 13,8 ppm (10 ×) et de 46 ppm (35 ×). À la concentration alimentaire la plus élevée, ils ont observé que la concentration des résidus d'isoxaflutole est inférieure à 0,05 ppm (LQ) dans le foie, les reins, les muscles, les matières grasses et le lait. En outre, celle du métabolite RPA 202248 est inférieure à la LQ (0,05 ppm) dans les muscles et dans les matières grasses et de 0,02 ppm dans le lait (41 JPT). Toutefois, à la dose alimentaire la plus faible, les chercheurs ont mesuré des concentrations moyennes de résidus de RPA 202248 dans le foie (0,62 ppm) et les reins (0,14 ppm). Par conséquent, la limite maximale de résidus (LMR) sera fixée pour les tissus et le lait de manière à tenir compte des résidus potentiels d'isoxaflutole et de son métabolite RPA 202248.

L'étude portant sur la poule pondeuse a permis de définir adéquatement la nature des résidus chez la volaille. Le métabolisme de l'isoxaflutole s'y fait par hydrolyse du noyau isoxazole et produit les métabolites RPA 202248 et RPA 205834 (lui-même hydrolysé en RPA 207048 qui devient le RPA 203328) et le RPA 203328. Les chercheurs ont administré la dose aux poules pendant 14 jours consécutifs, dans des capsules de gélatine, pour donner un fardeau alimentaire de 10 ppm. Les fractions radioactives ont été

éliminées principalement dans les produits d'excrétion, le reste de la radioactivité étant détecté dans les eaux de rinçage des cages et les débris, les oeufs et les tissus. Les chercheurs n'ont trouvé d'isoxaflutole dans aucun des tissus ni dans les oeufs.
Le RPA 202248 est un constituant majeur dans tous les tissus. Le RPA 203328 est un constituant mineur dans les muscles seulement.

Ayant estimé le fardeau alimentaire maximal à 0,2 ppm, les chercheurs ont administré de l'isoxaflutole à des poules dans leur régime alimentaire pendant 42 jours aux concentrations de 0,18 ppm (0,9 ×), de 0,54 ppm (2,7 ×) et de 1,8 ppm (9 ×). À la concentration alimentaire la plus élevée, ils ont observé que la concentration des résidus d'isoxaflutole est inférieure à 0,05 ppm (LQ) dans le foie, les muscles, la peau (et la graisse) et les oeufs. En outre, la concentration du métabolite RPA 202248 est inférieure à 0,05 ppm (LQ) dans les oeufs, les muscles et la peau (et la graisse). Ce type de résidus a cependant été identifié dans le foie (0,14 ppm) à la plus faible teneur alimentaire. Par conséquent, la LMR sera fixée pour les tissus et le lait de manière à tenir compte des résidus potentiels d'isoxaflutole et de son métabolite RPA 202248.

Stabilité à l'entreposage
Des échantillons de tissus animaux et de lait ont été dopés avec les résidus de l'isoxaflutole et de ses métabolites (RPA 202248 et RPA 203328). Ils ont entreposé les échantillons à -10 °C jusqu'à 130 jours. L'isoxaflutole s'est décomposé (environ 50 %) dans ces échantillons de lait (après 85 à 127 jours), mais pas les métabolites.
L'isoxaflutole a été immédiatement converti en RPA 202248 dans la matrice constituée par les oeufs, et les chercheurs ont constaté que ce dernier est resté stable dans les oeufs jusqu'à 129 jours. L'isoxaflutole et ses métabolites sont restés stables dans les muscles (85 jours), le foie (130 jours) et les reins et les graisses (115 jours). Bref, les chercheurs n'ont pas observé de décomposition de l'isoxaflutole et de ses métabolites dans les tissus dans les conditions de cette étude.

4.2 Innocuité des résidus pour les consommateurs

Les bonnes pratiques agricoles ont été définies sur le projet d'étiquette comme étant une application unique prélevée (à 0,079-0,105 kg m. a./ha). Les résultats des essais au champ au Canada ont permis d'établir que les résidus de l'isoxaflutole et de ses métabolites seraient inférieurs à 0,01 ppm (LQ). Ceux des essais américains montrent que ces résidus pourraient atteindre 0,11 ppm. L'ARLA est parvenue à la conclusion que le demandeur a présenté des données adéquates sur les résidus en vue de l'homologation au Canada de l'emploi de l'isoxaflutole sur le maïs.

Les études portant sur les produits transformés du maïs ont montré que des résidus ne sont observés à aucune concentration dans aucune des fractions traitées, notamment l'huile.

Pour l'estimation du risque alimentaire chronique, la quantité susceptible d'être absorbée quotidiennement (QAQ) a été déterminée en combinant les LMR proposées et le modèle informatique d'évaluation de l'exposition par la voie alimentaire (Dietary Exposure Evaluation Model ou DEEM[md]). Cette estimation est fondée sur les résultats de la

« Continuing Survey of Food Intakes by Individuals » de 1994-1996. La QAQ (notamment 10 % de cette valeur attribué à l'eau) correspond à 26 % de la DJA dans la population américaine, 28 % pour tous les enfants en bas âge (moins d'un an), 48 % pour les enfants (1-6 ans), 35 % pour les enfants (7-12 ans), 29 % pour les enfants (13-19 ans) et 20 % pour les personnes âgées (à partir de 55 ans). Par conséquent, l'emploi proposé au Canada de l'isoxaflutole sur le maïs ne serait pas à l'origine d'un risque alimentaire chronique qui serait inacceptable (aliments et eau potable) pour l'une des sous-populations ou une autre (jeunes enfants, enfants et adultes).

En prenant le Q1* de $1,14 \times 10^{-2}$ mg/kg m. c. par jour pour l'équivalence humaine et en appliquant une approche fondée sur un rapport dose-réponse linéaire, les chercheurs ont estimé que le risque de nature alimentaire est de l'ordre 1×10^{-7} à $9,8 \times 10^{-8}$ mg/kg m. c. pour toutes les sous-populations, à l'inclusion des jeunes enfants et des enfants. Bref, cette estimation par extrapolation linéaire du risque appliquée à l'isoxaflutole sur le maïs est inférieure à la concentration préoccupante sur le plan du risque de cancer pour toute la durée de la vie.

Pour l'estimation du risque alimentaire aigu, la QAQ (notamment 10 % de cette valeur attribué à l'eau) pour la sous-population des femmes âgées d'au moins 13 ans correspond à 25 % de la DRA. Par conséquent, l'emploi prélevée proposé au Canada de l'isoxaflutole sur le maïs ne serait pas à l'origine d'un risque alimentaire aigu qui serait inacceptable (aliments et eau potable) pour la sous-population des femmes âgées d'au moins 13 ans.

4.3 Innocuité des résidus pour les travailleurs

Consulter la section 3.6.3.

4.4 Limites maximales de résidus proposées et conformité aux limites maximales de résidus existantes

4.4.1 Conformité aux limites maximales de résidus existantes au Canada

Comme il s'agit d'une nouvelle matière active, il n'existe pas de LMR.

4.4.2 Limites maximales de résidus proposées

Les essais canadiens au champ montrent que la concentration des résidus d'isoxaflutole et de ses métabolites dans les grains de maïs est inférieure à la LQ (0,01 ppm). On a observé des résidus dont la concentration pouvait atteindre 0,11 ppm dans les essais au champ qui se sont déroulés aux É.-U. On a examiné le transfert des résidus dans des fractions comestibles en donnant du maïs et ses fractions transformées à des animaux d'élevage. Lorsqu'il aura examiné les données présentées, le gouvernement du Canada fixera la LMR à 0,5 ppm dans le foie du bétail, à 0,3 ppm dans le foie de volaille, à 0,2 ppm dans ou sur la viande et le maïs, à 0,1 ppm dans les sous-produits de la viande, à 0,02 ppm dans le lait et à 0,01 ppm dans les oeufs de manière à tenir compte des résidus potentiels d'isoxaflutole et de ses métabolites.

4.5 Proposition de limites maximales de résidus à l'importation

Les LMR sur ou dans le maïs (la viande, le lait et les oeufs) proposées au Canada sont identiques aux LMR américaines.

4.6 Matière à écarts, le cas échéant, relativement aux conclusions sur des limites maximales de résidus proposées ou établies

La Commission du CODEX ALIMENTARIUS n'a pas fixé de LMR pour l'isoxaflutole.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

5.1 Propriétés physico-chimiques

L'isoxaflutole est peu soluble dans l'eau (6,2 mg/L). Il a un faible potentiel de volatilisation au champ (pression de vapeur de $1,0 \times 10^{-6}$ Pa), ainsi qu'à partir de l'eau et de surfaces humectées (constante d'Henry de $1,87 \times 10^{-5}$ Pa.m^3/mol). Le log K_{ow} de 2,32 indique que l'isoxaflutole risque peu de s'accumuler dans les tissus.

5.2 Comportement et devenir dans le sol

Les chercheurs se sont penchés de près sur les trois modes de transformation de l'isoxaflutole dans les sols (hydrolyse, phototransformation et biotransformation) dans des conditions de laboratoire comme de terrain. Des études avec du [^{14}C-phényl]isoxaflutole ont été réalisées. Les chercheurs ont montré que l'hydrolyse chimique et que la décomposition microbienne constituent les principaux mécanismes de la transformation de cette substance. La dissipation et l'accumulation de l'isoxaflutole dans des conditions de terrain, dans les secteurs de production de maïs au Canada et dans le nord des É.-U., ont aussi été étudiées.

5.2.1 Phototransformation dans le sol

Dans un loam sableux (Lacama, Caroline du Nord), l'isoxaflutole exposé à une source lumineuse au xénon (Heraeus Suntest avec suppression des longueurs d'onde inférieures à 290 nm) pendant 31 jours (16,1 h d'éclairement 7,9 h d'obscurité) s'est transformé, le temps de dissipation à 50 % (TD_{50}) se chiffrant à 22,8 h. Chez le témoin gardé à l'obscurité, le TD_{50} se chiffre à 19,7 h. Cela signifie que l'exposition à la lumière ne modifie pas la transformation de l'isoxaflutole à la surface du sol, celle-ci s'accomplissant rapidement à l'obscurité comme à la lumière. Le RPA 20248 (> 70 % de la radioactivité appliquée) et le RPA 203328 (> 30 % de la radioactivité appliquée) sont les principaux produits de transformation.

5.2.2 Biotransformation dans les sols aérobies

L'isoxaflutole s'est transformé dans un loam sableux et dans des sols argileux en conditions aérobies, le TD_{50} et le temps de dissipation à 90 % (TD_{90}) variant entre 1,4 et

2,4 jours, et 5,4 et 8,1 jours, respectivement. Cela signifie que l'isoxaflutole ne persiste pas dans les sols aux conditions aérobies. Dans les deux sols, la quantité de la fraction radioactive extractible diminue avec le temps, de 108 à 52 % et de 91 à 30 % dans le loam sableux et dans les sols argileux, respectivement. La quantité de la fraction radioactive non extractible s'est accrue, pour passer de 0,9 % à 19 %, et de 4,5 % à 28 % de la dose appliquée au loam sableux et aux sols argileux, respectivement. La quantité de la fraction radioactive retenue dans des pièges à hydroxyde de potassium (pour le CO_2) a atteint un maximum de 16,8 % et de 39,5 % de la dose appliquée au loam sableux et aux sols argileux, respectivement. Les chercheurs ont mesuré très peu de radioactivité (moins de 0,4 % de la quantité appliquée) dans les pièges à éthylèneglycol. Cela signifie qu'il n'y a pas eu production importante de produits de transformation organiques volatils. Avec des maxima de 83,0 % et de 68,4 %, ainsi que de 55,1 % et de 33,7 % de la radioactivité appliquée au loam sableux et aux sols argileux, respectivement, le RPA 202248 et le RPA 203328 (figure 5.1) sont les principaux produits de transformation. Le TD_{50} de la substance initiale et d'un important produit de transformation a été calculé par l'évaluateur (tableau 5.1). Les résultats montrent que les principaux produits de transformation de l'isoxaflutole sont modérément à très persistants dans les sols aérobies.

Tableau 5.1 TD_{50} et TD_{90} de l'isoxaflutole et de ses principaux produits de transformation

Type de sol	TD_{50}/TD_{90} (jours)		
	Isoxaflutole	RPA 202248	RPA 203328[1]
loam sableux	1,4/5,4	96/>360[2]	977
argile	2,4/8,1	24/>360[2]	289

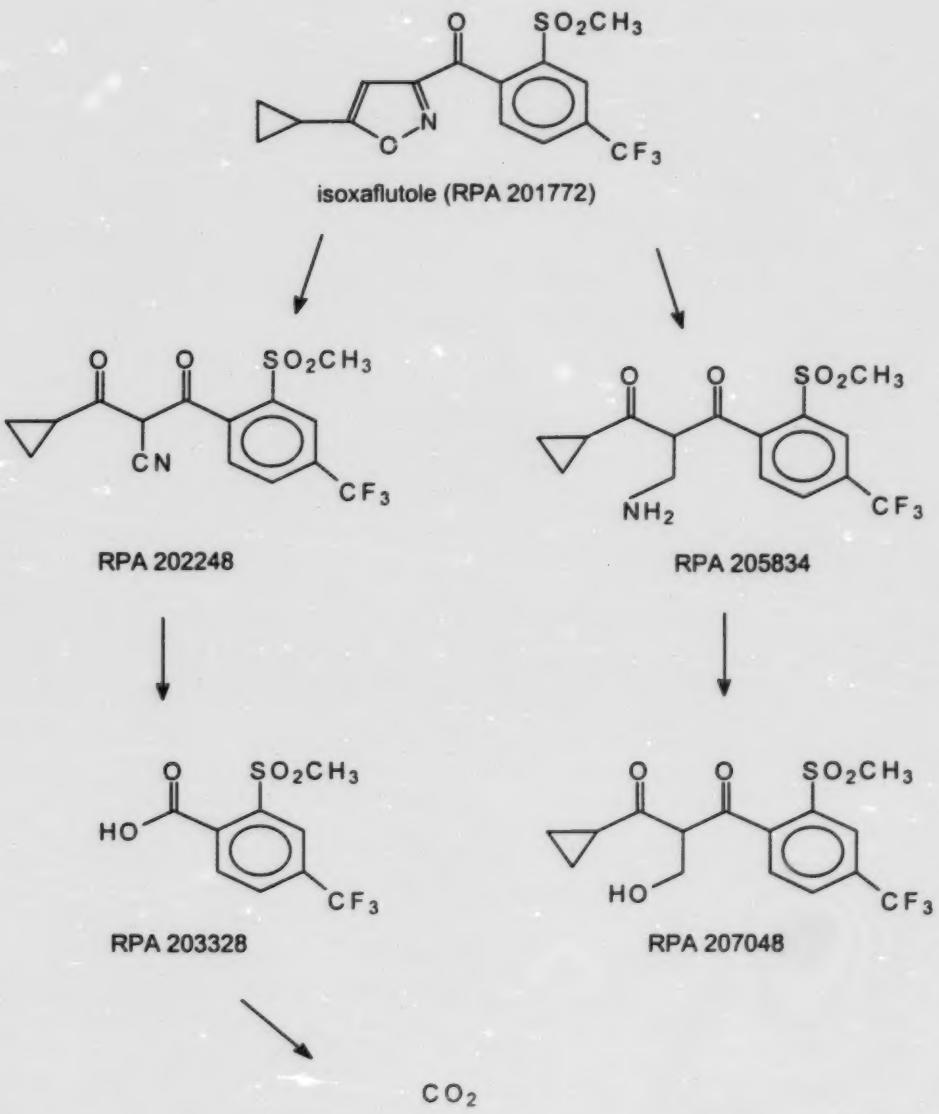
[1] L'évaluateur n'est pas parvenu à déterminer le TD_{50} à partir des données fournies pour ce produit. Par conséquent, les valeurs présentées ici sont celles fournies par le demandeur Celui-ci n'a pas fourni de valeurs de TD_{90}.

[2] À la fin de l'étude, 25 -30 % de la radioactivité appliquée demeurait sous forme de RPA 202248.

5.2.3 Transformation dans les sols anaérobies

Aucune donnée n'a été présentée.

Figure 5.1 Voie de transformation de l'isoxaflutole dans l'environnement



5.2.4 Études sur la dissipation dans les sols au champ

Les études sur la dissipation de l'isoxaflutole au champ ont été effectuées dans trois secteurs de production de maïs au Canada qui différaient par la texture du sol et par les conditions météorologiques. Il s'agissait des secteurs de Springbank et de Selkirk en Ontario (loam argileux et sol argileux, respectivement), et de Carman au Manitoba (loam sableux). Les résidus de l'isoxaflutole et de ses produits de transformation ont été décelés presque exclusivement dans les 15 cm supérieurs du sol. Des résidus n'ont été trouvés sous les 15 cm que dans trois échantillons, dans tous les cas près de la limite de détection de la méthode (LD de 0,005 ppm). Aucun résidu n'a été décelé sous 30 cm. L'isoxaflutole et ses produits de transformation risquent peu de contaminer l'eau souterraine. La concentration de tous les résidus était inférieure à la LD de la méthode lors du prélèvement d'échantillons au bout de 2 mois dans les secteurs de Springbank et de Carman, et lors de celui de 4 à 5 mois dans celui de Selkirk. L'isoxaflutole s'est rapidement transformé dans tous les secteurs, le TD_{50} étant compris entre 1,5 et 7 jours (tableau 5.2). Celui du RPA 202248 était compris entre 11 jours dans les secteurs de Springbank et de Carman et 26 jours dans celui de Selkirk. Puisque le RPA 203328 se transforme à mesure qu'il se forme, il a été impossible d'obtenir des estimations fiables de sa vitesse de décomposition du premier ordre. L'estimation de son TD_{50} a été calculée à partir de la courbe tracée à partir des données recueillies dans chaque secteur. Les valeurs sont comprises entre 9 et 73 jours, la plus élevée étant associée au secteur de Selkirk.

Tableau 5.2 TD_{50} de l'isoxaflutole et de ses produits de transformation dans le sol, au champ.

Composé	TD_{50} (jours)		
	Springbank (Ontario)	Selkirk (Ontario)	Carman (Manitoba)
Isoxaflutole	1,5	7,04	3,07
RPA 202248	10,97	26,05	11,2
RPA 203328	11,75	72,95	8,9

Aux É.-U., l'étude de dissipation au champ en milieu terrestre a été effectuée dans 4 secteurs, au Nebraska, en Californie, en Caroline du Nord et dans l'État de Washington. Aux fins de cette revue, seule l'étude de l'État de Washington, qui se trouve dans la même écozone que la C.-B. et que l'Alberta, a été considérée. Ce secteur où s'est déroulée cette étude est situé à Ephrata, comté de Grant. Le sol est classé avec les loams sableux de Timmerman. Dans ce sol, l'isoxaflutole et ses produits de transformation ne sont pas persistants, le TD_{50} prenant les valeurs de 2,2 et 13,1 jours pour l'isoxaflutole et pour le RPA 202248, respectivement. Puisque le RPA 203328 se transforme à mesure qu'il se forme, il a été impossible d'obtenir des estimations fiables de sa vitesse de décomposition du premier ordre. Les résidus de l'isoxaflutole et ses produits de transformation ont été décelés presque uniquement dans les 15 premiers cm de sol. Aucun résidu n'a été décelé sous 30 cm.

5.2.5 Mobilité : adsorption et désorption dans le sol

Les études sur l'adsorption et sur la désorption de l'isoxaflutole dans un sol des É.-U. et trois sols du R.-U. (ainsi qu'un sédiment) montrent que cette substance est modérément à très mobile. Le coefficient d'adsorption, K_{oc}, a pris les valeurs de 131, 101, 93, 123 et 165 dans un loam sableux, du sable, un loam, une argile silteuse et un sédiment, respectivement.

Des études sur l'adsorption et sur la désorption des produits de transformation RPA 202248 et RPA 203328 indiquent que ces produits sont fortement à très fortement mobiles dans 4 sols des É.-U. et un sédiment. Le K_{oc} du RPA 202248 a pris les valeurs de 94, 117, 159, 149 et 135 dans une argile, un sable, un sable loameux, un loam silteux et le sédiment, respectivement. Le K_{oc} du RPA 23328 a pris les valeurs de 47, 82, 91, 100 et 23 dans les mêmes sols, respectivement.

5.2.6 Mobilité : lessivage dans les colonnes de sol

Suite à une période d'incubation aérobie de l'isoxaflutole jusqu'à l'atteinte du TD_{50} (5,5, 9,8, 13,5, 32,6 et 44,6 h dans un sable, un loam argileux, une argile silteuse, un loam et un loam sableux, respectivement), les chercheurs ont procédé à la mesure du lessivage dans 4 sols différents et un sédiment). Après l'incubation, les sols vieillis ont été transférés dans des colonnes de lessivage pour constituer des sols ayant une profondeur nominale de 36 cm. Le lessivage de ces sols a été pratiqué pendant 5 à 9 jours au moyen de 1040 mL d'une solution aqueuse de chlorure de calcium à 0,01 M, l'équivalent de 50,8 cm de pluie. Les lessivats et les extraits des sols contenant plus de 5 % de la radioactivité appliquée ont été soumis à une analyse par CLHP et par chromatographie sur couche mince. La nature de l'isoxaflutole et de ses produits de transformation a été confirmée par chromatographie en phase liquide avec ou sans SM. Dans les sols à faible teneur en matières organiques (3,4 % au plus), la majeure partie de la radioactivité (50,5-89,4 %) se retrouvait dans le lessivat. L'isoxaflutole n'a été retrouvé que dans les 6 cm supérieurs des sols. Le RPA 202248 a été trouvé dans le lessivat de tous les sols testés. L'autre produit de transformation, le RPA 203328, n'a été trouvé que dans le lessivat du loam sableux (moins de 10 % de la quantité appliquée). Les deux produits de transformation ont tous deux été décelés jusqu'à 18 et 24 cm de profond dans l'argile silteuse et dans le sédiment loameux à forte teneur en matières organiques, respectivement. Le produit de transformation anaérobie RPA 205834 a été trouvé en petites quantités (< 1 %) dans la colonne de sédiment loameux.

5.2.7 Mobilité : chromatographie sur couche mince

Aucune donnée n'a été présentée.

5.2.8 Mobilité : lessivage au champ

Des études réalisées au Canada et aux É.-U. sur des colonnes de sol au champ montrent que le lessivage de l'isoxaflutole et de ses produits de transformation est minime.

5.2.9 Concentration prévue dans l'environnement (dans les sols)

Selon le projet d'étiquette, la dose maximale applicable s'élève à 105 g m. a./ha. Dans l'hypothèse d'une densité apparente du sol s'élevant à 1,5 g/cm^3 et d'une profondeur du sol de 15 cm, l'application du produit à la dose maximale donnerait à une concentration prévue dans le milieu (CPE) de 0,047 mg m. a./kg sol.

5.3 Comportement et devenir dans les systèmes aquatiques

5.3.1 Hydrolyse

L'isoxaflutole est facilement hydrolysé à pH 5, 7 et 9 par ouverture du noyau isoxazole, conduisant à la formation d'un produit de transformation, le RPA 202248. Il est hydrolysé, conformément à un modèle de cinétique de pseudo-premier ordre, en RPA 202248. Ce produit de transformation ne s'est pas lui-même transformé dans les conditions de l'essai. À 25 ° C, la demi-vie, calculée par régression linéaire, s'est chiffrée à 11,1 jours, 20,1 h et 3,2 h aux pH 5, 7 et 9, respectivement.

5.3.2 Phototransformation dans l'eau

Dans un système aquatique, l'isoxaflutole se phototransforme facilement, son TD_{50} se chiffrant à 40 h. À l'inverse, il reste stable dans les solutions témoins gardées à l'obscurité (> 89 % de la quantité appliquée est demeuré intact au bout de 54 h). Par conséquent, il est considéré que la phototransformation constitue une importante voie de transformation de l'isoxaflutole dans les systèmes aquatiques. Plusieurs produits de transformation ont été décelés, mais chacun correspond à moins de 10 % de la dose initiale. Le RPA 202248, le RPA 205834 et le RPA 203328 sont trois de ces produits. Dans les solutions témoins conservées à l'obscurité, le RPA 202248 est le seul produit de transformation de quelque importance (5 % de la dose initiale).

5.3.3 Biotransformation aérobie en milieu aquatique

L'isoxaflutole contenu dans 2 systèmes eau-sédiments du Royaume-Uni s'est rapidement dissipé en conditions aérobies. Des TD_{50} de 0,5-0,6 jour dans l'eau et dans des systèmes eau-sédiments à 20 ± 2 °C signifient que l'isoxaflutole n'est pas persistant dans les systèmes aquatiques où règnent des conditions aérobies. Toutefois, ses principaux produits de transformation sont persistants dans les conditions de l'étude (tableau 5.3).

La répartition de la radioactivité entre l'eau et les sédiments s'est opérée plus rapidement dans le système de Manningtree, où la radioactivité s'était abaissée, au jour 14, jusqu'à 50 % de la quantité appliquée dans l'eau de surface, que dans le système de la rivière Roding, où elle s'était abaissée jusqu'à 63 %. Au bout de 100 jours post-traitement (JPT), la radioactivité dans l'eau de surface était passée à 22 et à 41 % de la quantité appliquée, et les résidus extractibles, contenus dans les sédiments, atteignaient 51 et 34 % de la quantité appliquée, dans les systèmes de Manningtree et de la rivière Roding, respectivement. Les résidus non extractibles gagnaient en importance avec le temps, pour passer d'environ 1 % et 2 % au jour 0 à environ 23 % et 19 % de la quantité appliquée à

100 JPT, respectivement. Ils sont principalement associés à la fraction de l'acide fulvique. L'isoxaflutole n'a été observé que dans l'eau de surface de chaque système et n'était plus décelable après 7 jours. Les principaux produits de transformation étaient le RPA 202248 et le RPA 205834. La concentration du premier des deux a atteint un maximum de 63 % et de 60 % de la radioactivité appliquée à 2 JPT dans les systèmes de Manningtree et de la rivière Roding, respectivement. Celle du second a atteint un maximum de 24 % à 2 JPT dans le système de Manningtree, et de 26 % à 7 JPT dans le système de la rivière Roding. Les chercheurs ont décelé deux produits de transformation mineurs, le RPA 203328 et le RPA 207048, dans les deux systèmes. Leur concentration n'a dépassé 5 % de la radioactivité appliquée dans aucun des deux systèmes.

Tableau 5.3 TD_{50} et TD_{90} (jours) obtenus à partir de l'étude sur des systèmes eau-sédiments en milieu aérobie

Système	Phase	Isoxaflutole		RPA 202248		RPA 205834	
		TD_{50}	TD_{90}	TD_{50}	TD_{90}	TD_{50}	TD_{90}
Manningtree	syst. complet	0,5	2	703	2335	97	322
	eau	0,5	2	66	220	36	120
Rivière Roding	syst. complet	0,6	2	255	846	52	173
	eau	0,6	2	89	295	36	118

5.3.4 Biotransformation anaérobie en milieu aquatique

Dans des conditions aquatiques anaérobies, l'isoxaflutole s'est dissipé rapidement, les TD_{50} n'atteignant pas 2 h. La dissipation de ses produits de transformation a cependant été plus lente et n'a pas suivi un modèle de cinétique de premier ordre. Les résultats de l'étude montrent que l'isoxaflutole ne persiste pas dans les systèmes aquatiques anaérobies. Toutefois, ses principaux produits de transformation sont persistants dans les conditions de l'étude (tableau 5.4).

Il s'est opéré un rapide transfert de radioactivité de l'eau aux sédiments. Au moment 0, 2 % de la radioactivité appliquée était décelé dans les sédiments. Cette proportion était passée à 15 % à 1 JPT. L'équilibre était atteint après 28 jours, 73 % de la radioactivité appliquée se trouvant dans les sédiments, 26 % dans l'eau. L'isoxaflutole n'a été décelé dans l'eau de surface qu'au moment 0. Deux heures plus tard, il n'y était plus décelable. Le RPA 202248 et le RPA 205834 sont les deux produits de transformation majeurs qui ont été identifiés (figure 1). À 14 JPT, le RPA 202248 correspondait à 80,0 % de la radioactivité appliquée dans le système sédiments-eau. Dans l'eau, la plus forte concentration de RPA 202248 a été mesurée 6 h après le début du traitement. Elle correspondait à 69 % de la radioactivité appliquée. Sa concentration dans l'eau s'est abaissée avec le temps jusqu'à atteindre 23 % à 365 JPT. Il s'est produit une hausse correspondante de la concentration de ce produit de transformation dans les sédiments, soit de 3,9 % à 57 % de la quantité appliquée à 183 JPT. La concentration du

RPA 205834 a atteint 28 % de la quantité appliquée dans le système après 6 h (25 % dans l'eau, 3 % dans les sédiments). Ici encore, il s'est opéré un transfert de l'eau aux sédiments, le pourcentage ayant passé de 25 % à < 1 % de la quantité appliquée dans l'eau à 274 JPT. La concentration dans les sédiments est passée de 1 % de la quantité appliquée au temps 0 à 10 % à 7 JPT. Après 14 JPT, la quantité de RPA 205834 s'abaissait jusqu'à 3,1 % de la quantité appliquée à 365 JPT. Les chercheurs ont aussi décelé deux produits de transformation mineurs, le RPA 203328 et le RPA 207048. Leur concentration n'a pas dépassé 1,5 % de la radioactivité appliquée.

Tableau 5.4 TD_{50} obtenus à partir de l'étude en milieu aquatique anaérobie

	Isoxaflutole	RPA 202248	RPA 205834
Eau	moins de 2 h	316 jours	48 jours
Sédiments	non décelé	incalculable	236 jours
Syst. complet	moins de 2 h	incalculable	131 jours

5.3.5 Concentration prévue dans l'environnement (dans l'eau)

Compte tenu du profil d'emploi proposé, l'exposition potentielle de l'eau de surface se ferait par ruissellement, par dérive du nuage de pulvérisation et par aspersion directe, accidentelle de plans d'eau voisins. Avec l'hypothèse d'un dépôt complet (à 100%), l'aspersion directe d'isoxaflutole à la dose maximale recommandée sur l'étiquette canadienne, soit 105 mg m. a./ha, la CPE atteindrait 0,035mg m. a./L dans une lame d'eau de 30 cm. On estime que les pertes saisonnières par ruissellement, suite à l'application d'une formulation d'isoxaflutole sous forme de granulés dispersables, se chiffreraient entre 2 et 5 % de la quantité appliquée. Prenons l'hypothèse à l'effet d'un ruissellement de cet ordre, d'une profondeur de la nappe d'eau de 30 cm et d'un rapport de 100 à 1 entre la superficie du bassin hydrographique et le plan d'eau dans les Prairies On peut estimer la CPE de l'isoxaflutole à 0,07-0,175 mg m. a./L. Dans le cas des plans d'eau plus profonds dans les Prairies, la CPE applicable à l'eau potable serait de 0,05-2,6 mg m. a./L si on prend pour hypothèse une fosse-réservoir de 4000 m^3, un bassin hydrographique de 100-2000 ha et un ruissellement de 2-5 %.

5.4 Comportement et devenir dans l'atmosphère

La pression de vapeur de l'isoxaflutole est de $1,0 \times 10^{-6}$ Pa à 25 °C et la constante calculée d'Henry est de $1,87 \times 10^{-5}$ Pa.m^3/mol ($1,85 \times 10^{-10}$ atm.m^3/mol).

Ces valeurs signifient que l'isoxaflutole est non volatil et que la contamination atmosphérique serait très peu importante avec le profil d'emploi proposé.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Effets sur des espèces terrestres non ciblées

6.1.1 Avifaune sauvage

En termes de toxicité orale aiguë, l'isoxaflutole est pratiquement non toxique pour le colin de Virginie et pour le canard colvert, la DL_{50} > 2150 mg m. a./kg m. c., soit la plus forte dose testée (annexe II, tableau 1). La DSEO se chiffre à 2150 mg m. a./kg m. c. Et administré dans le régime alimentaire, ce produit est pratiquement non toxique pour ces espèces, la CL_{50} > 5000 mg m. a./kg m. c. La concentration sans effet observable (CSEO) se chiffre à 5000 mg m. a./kg m. c.

6.1.2 Mammifères sauvages

En termes de toxicité orale aiguë, l'isoxaflutole est pratiquement non toxique pour les rats mâles et femelles, la DL_{50} > 5000 mg m. a./kg m. c. (annexe II, tableau 1).

6.1.3 Abeille

En termes de toxicité orale aiguë et par contact, l'isoxaflutole est pratiquement non toxique pour l'abeille domestique (*Apis mellifera*). La DL_{50} 48 h de toxicité aiguë par contact et CSEO et la DL_{50} orale > 100 et > 168,7 μg m. a./abeille, respectivement, soit les plus fortes doses testées (annexe II, tableau 1). Les CSEO correspondantes s'élèvent à 100 et à 168,7 μg m. a./abeille, respectivement.

6.1.4 Arthropodes prédateurs et parasites

Aucune donnée de cette nature n'a été présentée.

6.1.5 Lombric

L'isoxaflutole n'est pas toxique pour le lombric (*Eisenia foetida*). La CSEO et la CL_{50} 14 jours ont pris les valeurs de 1000 et > 1000 mg m. a./kg sol, respectivement (annexe II, tableau 1).

6.1.6 Effets sur les microorganismes du sol

Aucune donnée de cette nature n'est exigée.

6.1.7 Végétaux terrestres non ciblés

Les données présentées sur la phytotoxicité montrent que les 10 espèces testées manifestent de la sensibilité, à un degré ou à un autre, à l'isoxaflutole. Le degré d'importance des effets varie selon les espèces et selon les tests.

Germination des semences : Aucune mortalité attribuable au traitement ni aucune anomalie morphologique n'ont été signalées. Exception faite de la longueur de la radicule chez le soya, la germination exprimée en pourcentage et la longueur de la radicule chez toutes les espèces sont soit supérieures à celles de témoins regroupés, soit réduites de manière non significative à comparer aux témoins regroupés, soit réduites de manière significative à comparer aux témoins regroupés (mais la réduction est inférieure à 25 %). Par conséquent, les valeurs prises par la CSEO pour ces paramètres correspondent à la plus forte dose appliquée (235,4 ou 246,6 g m. a./ha), pour chaque espèce, et on a estimé empiriquement que les valeurs de la CE_{25} sont supérieures à la plus forte dose appliquée. Une réduction importante (28 %) de la longueur de la radicule chez le soya est observée à la concentration de 235,4 g m. a./ha. La CSEO pour la longueur de la radicule chez cette plante se chiffre à 109,8 g m. a./ha, la CE_{25} à 201,75 g m. a./ha.

Levée des plantules : Des anomalies morphologiques (p. ex., chlorose, nécrose, lésions foliaires, brunissement foliaire) et la mort de plantes sont observées chez toutes les espèces testées aux concentrations les plus élevées.

Vigueur végétative : Des anomalies morphologiques (p. ex., chlorose, nécrose, lésions, brunissement et enroulement foliaires) sont observées chez toutes les espèces testées aux concentrations les plus élevées. Des plants de laitue, d'oignon, de seigle vivace, de tomate et de navet sont morts.

6.2 Effets sur les espèces aquatiques non visées

La faible solubilité dans l'eau de l'isoxaflutole de qualité technique, donnant lieu à un phénomène de précipitation, a limité le choix des plages de concentration dans toutes les études sur la toxicité en milieu aquatique. Par conséquent, la plupart des effets toxicologiques de référence dépassent la plus forte concentration testée.

6.2.1 Bioconcentration chez le poisson

Le coefficient de partage octanol-eau (log K_{ow}) de l'isoxaflutole s'élève à 2,3 à 20 °C. Cela signifie que l'isoxaflutole a un potentiel limité de bioaccumulation dans les organismes. Cette valeur étant inférieure au seuil de 3, à partir duquel une étude sur la bioconcentration dans le poisson est requise, aucune donnée sur la bioaccumulation n'était requise.

6.2.2 Poisson

En termes de toxicité aiguë, l'isoxaflutole est modérément toxique pour la truite arc-en-ciel, le crapet arlequin et le méné tête-de-boule, la CL_{50} prenant les valeurs de > 1,7, > 4,5 et > 6,4 mg m. a./L, respectivement, chez ces espèces. Il s'agit des plus fortes concentrations testées (annexe II, tableau 2). Les CSEO correspondantes s'élèvent à 1,7, 4,5 et 6,4 mg m. a./L, respectivement. Trois produits de transformation ne sont pratiquement pas toxiques pour la truite arc-en-ciel, les CL_{50} variant entre 33,8 et 160 mg m. a./L. Dans l'étude sur la toxicité pur les premiers stades de vie, la CL_{50}

28 jours s'est élevée à 0,19 mg m. a./L (CSEO de 0,1 mg m. a./L). Ces résultats montrent que l'isoxaflutole est toxique pour les juvéniles de la truite arc-en-ciel.

6.2.3 Invertébrés aquatiques

En termes de toxicité aiguë, l'isoxaflutole est pratiquement non toxique pour la daphnie, la CE_{50} et la CSEO prenant comme valeurs > 1,5 et 1,5 mg m. a./L, respectivement, soit la plus forte concentration testée (annexe II, tableau 2). Jusqu'à 102 mg m. a./L (CSEO), l'isoxaflutole ne nuit pas significativement au rendement de la reproduction, à la survie et à la croissance des daphnies. Par contre, sur le plan de la toxicité aiguë, il est très toxique pour le mysidacé *Mysidopsis bahia*, la CSEO 96 h et la CL_{50} prenant les valeurs de 5,1 et de 18 μg m. a./L, respectivement. Lors du test de toxicité chronique, il s'est révélé être très fortement toxique pour le mysidacé *Mysidopsis bahia*, le SEO et la CL_{50} se chiffrant tous deux à 1,9 et à 1, 9 μg m. a./L. Il s'est révélé être modérément toxique pour l'huître américaine *Crassostrea virginica*, la CSEO 96 h et la CL_{50} se chiffrant à 0,98 et à 3,4 mg m. a./L, respectivement.

6.2.4 Algues

L'isoxaflutole est très fortement toxique pour les algues d'eau douce (CE_{50} entre 0,12 et 0,38 mg m. a./L) et pour les algues de mer (CE_{50} > 0,11 mg m. a./L). Les principaux produits de transformation de l'isoxaflutole sont pratiquement non toxiques pour les algues (CE_{50} > 9,4 - 20 mg m. a./L).

6.2.5 Plantes aquatiques

La lenticule *Lemna gibba* est très sensible à l'isoxaflutole, la CSEO et la CE_{25} prenant les valeurs de 0,0011 et de 0,0014 mg m. a./L, respectivement (annexe II, tableau 2). L'isoxaflutole abaisse significativement la production de frondes et fait s'accroître le pourcentage de frondes mortes ou chlorosées en comparaison des témoins négatifs.

6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées

Aucune donnée n'est requise.

6.4 Évaluation du risque environnemental

6.4.1 Organismes terrestres

Avifaune sauvage

Les chercheurs ont estimé la concentration des résidus d'isoxaflutole dans les plantes et d'autres sources alimentaires au moyen d'un conversion linéaire des doses selon la formule d'Hoerger et Kenaga (1972) et de Kenaga (1973). La dose maximale figurant sur l'étiquette, soit 105 g m. a./ha, a servi au calcul de la concentration dans différentes sources alimentaires auxquelles la faune sauvage peut être exposée (annexe II, tableau 3).

Il est peu probable que l'avifaune sauvage soit exposée à l'isoxaflutole à la suite d'une aspersion directe. Toutefois, des oiseaux pourraient être exposés à la dérive du nuage de pulvérisation ou par consommation de la végétation traitée ou de proies contaminées. Immédiatement après le traitement, la concentration d'isoxaflutole dans ou sur des sources d'aliments comme les semences et de petits insectes, respectivement, dans un champ traité pourrait atteindre 3,55 et 20,75 mg/kg masse sèche (m. s.) (annexe IV). Du fait de l'important écart entre la CPE et la DL_{50} pour la toxicité orale aiguë ainsi que celle associée à la toxicité par le régime alimentaire (et les CSEO), l'isoxaflutole ne devrait pas présenter un risque de toxicité aiguë ou alimentaire pour les oiseaux terrestres qui consommeraient des aliments contaminés (annexe II, tableau 4).

L'évaluation du risque chez les oiseaux a été réalisée à partir de la DSEO chez deux espèces, le colin de Virginie et le canard colvert. L'absorption d'origine alimentaire (AA) d'isoxaflutole a été estimée à partir de renseignements sur la consommation alimentaire (CA) et la CPE dans diverses sources d'aliments (AA = CA × CPE).

Évaluation du risque d'intoxication aiguë : Si, par hypothèse, le régime alimentaire du colin de Virginie est constitué à 30 % de petits insectes et à 70 % de grain (EPA, 1993), la CPE dans le régime alimentaire se chiffre à 12,6 mg m. a./kg m. s. et l'absorption quotidienne s'élève à 0,2 mg m. a./sujet par jour. Il faudrait donc que des sujets consomment cette dose pendant 2150 jours au maximum pour parvenir à obtenir des effets observables ($DSEO_{sujet}$/CPE). Bref, les oiseaux ne sont pas exposés à une intoxication aiguë.

Évaluation du risque d'intoxication alimentaire : La CSEO chez le colin de Virginie est de 5000 mg m. a./kg m. s. et la CPE dans les aliments est de 12,6 mg m. a./kg m. s. Donc, le facteur de risque (CPE/DSEO = 0,0025) et la marge de sécurité (CSEO/CPE = 397) alimentaires nous montrent que la concentration dans le milieu est bien inférieure à la CSEO et que l'ingestion de l'isoxaflutole aux concentrations indiquées n'est à la source d'aucun risque de nature alimentaire pour les oiseaux.

Mammifères sauvages

Les données disponibles sur les mammifères montrent que l'isoxaflutole n'est pas toxique pour les petits mammifères sur le plan de la toxicité aiguë. La DL_{50} est supérieure à 5000 mg m. a./kg chez le mâle comme chez la femelle du rat.

Immédiatement après une application à la dose de 105 g m. a./ha, la concentration d'isoxaflutole dans des sources d'aliments comme les graminées courtes, les cultures de légumes feuilles et les semences pourrait s'élever entre 3,55 et 129,35 mg m. a./kg m. s. (annexe II, tableau 3). Du fait de l'important écart entre la CPE et la DL_{50} associée à la toxicité orale aiguë ainsi que la DSEO chez le rat, l'isoxaflutole ne devrait pas présenter un risque de toxicité aiguë pour les mammifères qui consommeraient des aliments contaminés (annexe II, tableau 4).

Abeille domestique

La CSEO 48 h correspondant à la toxicité aiguë par voie orale ou par contact a pris les valeurs de 168,7 et de 100 μg m. a./abeille, respectivement. En prenant comme base de

calcul la dose maximale proposée sur l'étiquette, on évalue la CPE chez les gros insectes à 3,55 mg m. a./kg m. s. (annexe II, tableau 3). En prenant comme hypothèse que l'abeille pèse 1 g en moyenne, la CPE est de 3,55 μg m. a./abeille. Le FS prend les valeurs de 47,5 et de 28,2 pour la toxicité orale aiguë et pour la toxicité par contact, respectivement (annexe II, tableau 4). L'évaluation de ces valeurs montre que l'abeille n'est pas exposée à un risque d'intoxication aiguë à la dose maximale proposée d'isoxaflutole.

Lombric
La CSEO 14 jours correspondant à la toxicité aiguë pour le lombric s'élève à 1000 mg m. a./kg sol (annexe II, tableau 1). En prenant comme base de calcul la dose maximale proposée sur l'étiquette, on évalue la CPE à 0,046 mg m. a./kg. Les facteurs de risque ($4,6 \times 10^{-5}$) et de sécurité ($2,2 \times 10^{4}$) montrent que l'application d'isoxaflutole à la dose maximale proposée aurait des effets négligeables (annexe II, tableau 4).

6.4.2 Organismes aquatiques

Le ruissellement, l'aspersion directe ou la dérive du nuage de pulvérisation peuvent être à la source de l'exposition d'organismes aquatiques non visés. L'isoxaflutole de qualité toxique est modérément toxique pour le poisson, non toxique pour les invertébrés d'eau douce, modérément à très toxique pour les invertébrés marins ou d'estuaire, toxique pour les algues et très toxique pour les plantes vasculaires (annexe II, tableau 2). Les chercheurs ont évalué le risque pour les organismes aquatiques en prenant l'invertébré, le poisson et la plante non visés les plus sensibles (annexe II, tableau 5). Avec un scénario d'une aspersion directe (et dépôt complet, soit de 100 %) d'isoxaflutole à la dose maximale recommandée, la CPE se chiffrerait à 0,035 mg m. a./L. La CPE dans l'eau attribuable au ruissellement, dans les Prairies, serait comprise entre 0,07 et 0,175 mg m. a./L.

Les plantes aquatiques non visées sont vulnérables à l'isoxaflutole. La CPE (0,035 mg m. a./L) dans l'eau à la suite d'une aspersion directe à la dose maximale proposée sur l'étiquette est supérieure à la CSEO. Par conséquent, à la CEP, les plantes aquatiques non visées seraient affectées. En prenant l'effet toxicologique de référence (CSEO = 0,0011 mg m. a./L) et la CPE dans l'eau en cas d'aspersion directe et l'espèce la plus sensible (*Lemna gibba*), on doit établir la zone tampon à 22 m. À noter que celle-ci ne tient pas compte du ruissellement, ce qui se traduirait par une CPE supérieure.

6.5 Atténuation des risques pour l'environnement

Une évaluation de l'innocuité pour l'environnement de l'usage proposé de l'isoxaflutole a révélé le problème suivant :

- L'isoxaflutole est toxique pour les plantes aquatiques. Avec son profil d'emploi actuel, il endommagerait l'habitat des organismes aquatiques sauvages.

Afin de protéger les plantes aquatiques non visées qui sont sensibles, il faut créer des zones tampon entre la dernière bande traitée et la limite des zones sensibles. Les

dimensions de ces zones tampon ont été calculées au moyen des modèles de Nordby et Skuterud (1975) et de Ganzelmeier (1995).

Afin de mettre les plantes aquatiques non visées à l'abri des dommages causés par l'isoxaflutole, il faut conserver une zone tampon de 22 m entre la dernière bande traitée et la limite des zones aquatiques sensibles comme les milieux humides et les mares.

Afin de protéger les plantes aquatiques non visées de l'isoxaflutole entraîné dans l'eau de ruissellement, il faut ajouter l'énoncé suivant sur l'étiquette :

> « *Ne pas appliquer en cas de pluie prévue pendant ou peu de temps après l'application.* »

7.0 Données et renseignements sur l'efficacité

7.1 Efficacité

7.1.1 Usages prévus

Le Converge 75 WDG est un herbicide prélevée pour la suppression de plusieurs latifoliées et graminées annuelles dans les champs de maïs cultivés par des méthodes classiques de travail du sol dans l'est du Canada. L'application doit se faire après le semis, mais avant la levée, au moyen de matériel de traitement au sol uniquement. Ne pas appliquer ce produit sur des sols sableux ou des sables loameux, ni sur des sols contenant moins de 2 % de matières organiques.

L'efficacité de ce produit a été étudiée au cours de différents essais sur le terrain au Québec et en Ontario, Canada, ainsi que dans des États du nord des É.-U. L'allégation à l'effet que ce produit supprime des mauvaises herbes a été confirmé par des données adéquates dans le cas de 14 des 15 mauvaises visées par l'allégation, mais seulement dans les champs cultivés par des méthodes classiques de travail du sol (espèces mentionnées en caract. gras dans l'annexe III, tableau 1). L'allégation concernant la suppression de l'amarante de Powell et d'emploi du produit sur des champs de maïs cultivés sans travail du sol a été refusée, faute de données suffisantes.

Le demandeur a également proposé un mélange en cuve de Converge 75 WDG à la dose de 79-105 g m. a./ha avec l'atrazine à 800-1120 g m. a./ha dans les champs de maïs cultivés avec des méthodes classiques de travail du sol et sans travail du sol pour lutter contre les mauvaises herbes sus-mentionnées ainsi que contre la renouée persicaire et la renouée liseron. Pour les champs cultivés avec des méthodes classiques de travail du sol, les allégations sont confirmées par des données adéquates dans 15 des 17 dossiers présentés (espèces mentionnées en caract. gras dans le annexe III, tableau 2), mais la validité d'employer une dose excédant le minimum proposé n'est pas démontrée. Les données pour justifier l'emploi dans les champs cultivés sans travail du sol et l'allégation relative à l'amarante de Powell et à la renouée liseron ne sont pas suffisantes.

Plutôt que des études sur des cultures d'assolement, le demandeur a proposé une justification fondée sur le TD_{50} prévu de l'isoxaflutole et de son métabolite RPA 202248, et sur leur métabolisme dans le maïs. Même si les renseignements disponibles permettent d'étayer la valeur du maïs comme culture d'assolement, il faut produire des études dans l'est du Canada pour déterminer si d'autres cultures d'assolement sont acceptables.

7.1.2 Mode d'action

L'isoxaflutole est le premier d'une nouvelle classe d'herbicides désignés par le terme d'isoxazoles. C'est un herbicide systémique absorbé par les pousses et les racines des plantes traitées, et transporté dans le xylème et le phloème. L'isoxaflutole inhibe l'enzyme *p*-hydroxyphényl-pyruvate dioxygénase, qui convertit le *p*-hydroxyphényl-pyruvate en homogentisate. Cette conversion est une étape décisive de la biosynthèse de la plastoquinone, et son inhibition dans les tissus méristématiques donne lieu à l'apparition à des symptômes de décoloration sur les parties nouvelles. Ces symptômes apparaissent à la suite de l'inhibition indirecte de la biosynthèse des caroténoïdes attribuable à la participation de la plastoquinone à titre de co-facteur de la phytoène désaturase. Les mauvaises herbes qui lèvent, se décolorent à mesure que l'herbicide est absorbé par les racines. Lorsque le sol est assez humide, les plantules des mauvaises herbes sensibles à ce traitement ne percent pas ou deviennent blanches dès leur apparition et meurent.

La tolérance du maïs semble être attribuable à son métabolisme rapide via des réactions hydrolytiques, tandis que les mauvaises herbes sensibles métabolisent le produit beaucoup plus lentement.

7.1.3 Cultures

Le maïs est la seule culture pour laquelle des données sont présentées et pour laquelle des allégations sont faites sur l'étiquette.

7.1.4 Efficacité contre les organismes nuisibles

7.1.4.1 Converge 75 WDG uniquement

Les chercheurs ont examiné l'efficacité du Converge 75 WDG appliqué seul sur des cultures de maïs produites dans des champs cultivés avec des méthodes classiques de travail du sol, lors d'essais effectués entre 1995 et 1997. Dans plusieurs essais, on signale que le produit est efficace à des doses inférieures à celles proposées (c.-à-d. 26, 52 et 79 g m. a./ha pour l'échinochloa pied-de-coq et la sétaire verte, 26 et 52 g m. a./ha pour les autres espèces). En général, on obtient une plus grande et plus constante efficacité aux doses proposées qu'aux doses moins élevées qui ont été utilisées. Voici un sommaire des allégations acceptées.

Échinochloa pied-de-coq (*Echinochloa crusgalli*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 105 g m. a./ha s'est révélé efficace contre cette mauvaise herbe dans 28 essais réalisés entre 1995 et 1997 à 14 emplacements au Québec et en Ontario. Les données

canadiennes sont complétées de données américaines provenant de 15 essais réalisés en 1995 et en 1996 à deux emplacements, l'un au Wisconsin, l'autre en Ohio. L'efficacité moyenne en fin de saison dans les essais canadiens s'est chiffrée à 92 % (n = 28) entre 30 et 93 jours après le traitement (JPT), et à 85 % (n = 15) entre 47 et 57 JPT aux É.-U. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression de l'Échinochloa pied-de-coq dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 105 g m. a./ha.

Sétaire verte (*Setaria viridis*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 105 g m. a./ha s'est révélé efficace contre cette mauvaise herbe dans 49 essais réalisés sur un intervalle de 3 ans à 3 emplacements au Québec et 19 en Ontario. Les données canadiennes sont complétées de données américaines provenant de 8 essais réalisés en 1995 et en 1996 au Wisconsin. L'efficacité moyenne dans les essais canadiens s'est chiffrée à 89 % (n = 49) entre 20 et 94 JPT, et à 91 % (n = 8) entre 53 et 57 JPT dans les essais américains. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression de la sétaire verte dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 105 g m. a./ha.

Panic capillaire (*Panicum capillare*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 79 g m. a./ha s'est révélé efficace contre cette mauvaise herbe dans 23 essais réalisés entre 1995 et 1997 à 3 emplacements au Québec et 8 en Ontario. L'efficacité moyenne s'est chiffrée à 90 % (n = 23) entre 57 et 89 JPT. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression du panic capillaire dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha.

Digitaire sanguine (*Digitaria sanguinalis*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 79 g m. a./ha s'est révélé efficace contre cette mauvaise herbe dans 7 essais au Canada et 3 au champ, aux É.-U. Les essais canadiens, 1 au Québec, 4 en Ontario, se sont déroulés en 1996 et 1997. Les essais américains se sont déroulés au Wisconsin en 1995 et 1996. L'efficacité moyenne dans les essais canadiens s'est chiffrée à 92 % (n = 7) entre 29 et 82 JPT, et à 98 % (n = 3) entre 56 et 59 JPT dans les essais américains. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression de la digitaire sanguine dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha.

Digitaire astringente (*Digitaria ischemum*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 79 g m. a./ha s'est révélé efficace contre cette mauvaise herbe dans 5 essais au champ, au Canada, en 1996 et 1997, à 2 emplacements au Québec, 2 en Ontario. Dans deux essais canadiens additionnels effectués en 1996 et 1 aux É.-U. en 1995, les chercheurs signalent que ce produit s'est révélé efficace contre cette mauvaise herbe. Les essais ont servi à étayer l'allégation, comme ce fut le cas avec une espèce apparentée, la digitaire sanguine. L'efficacité contre la digitaire astringente est semblable à celle indiquée contre la digitaire sanguine et autre digitaires. L'efficacité moyenne s'est chiffrée à 95 % (n = 5) entre 30 et 80 JPT contre la digitaire astringente, et à 98 % (n = 3) entre 56 et 79 JPT contre les autres espèces de digitaire. Les données confirment l'allégation à l'effet de la

suppression de la digitaire sanguine dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha.

Chou gras (*Chenopodium album*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 79 g m. a./ha s'est révélé efficace contre cette mauvaise herbe dans 60 essais canadiens réalisés entre 1995 et 1997, à 30 emplacements au Québec et en Ontario. Les données canadiennes sont complétées de données américaines provenant de 19 essais réalisés en 1995 et en 1996 au Wisconsin, au Michigan et en Indiana. L'efficacité moyenne dans les essais canadiens s'est chiffrée à 89 % (n = 60) entre 39 et 117 JPT, et à 98 % (n = 19) entre 38 et 66 JPT dans les essais américains. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression du chou gras dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 105 g m. a./ha.

Amarante à racine rouge (*Amaranthus retroflexus*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 79 g m. a./ha s'est révélé efficace contre cette mauvaise herbe dans 42 essais au Canada sur un intervalle de 3 ans, entre 1995 et 1997, à 2 emplacements au Québec et 19 en Ontario. Les données canadiennes sont complétées de données américaines provenant de 14 essais réalisés en 1995 et en 1996 à 4 emplacements au Wisconsin, en Ohio, en Indiana et au Michigan. L'efficacité moyenne dans les essais canadiens s'est chiffrée à 88 % entre 33 et 109 JPT, et à 97 % entre 28 et 62 JPT dans les essais américains. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression de l'amarante à racine rouge dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha.

Petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 79 g m. a./ha s'est révélé efficace contre cette mauvaise herbe dans 33 essais au Canada entre 1995 et 1997, à 5 emplacements au Québec et 14 en Ontario. Les données canadiennes sont complétées de données américaines provenant de 28 essais réalisés en 1995 et en 1996 à 4 emplacements au Wisconsin, en Indiana et au Michigan. L'efficacité moyenne dans les essais canadiens s'est chiffrée à 98 % entre 37 et 112 JPT, et à 99 % entre 48 et 66 JPT dans les essais américains. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression de la Petite herbe à poux dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha.

Morelle noire de l'Est (*Solanum ptycanthum*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 79 g m. a./ha s'est révélé efficace contre cette mauvaise herbe dans 7 essais au Canada en 1996 et 1997, à 5 emplacements en Ontario, et dans un essai aux É.-U., en 1996 au Michigan. L'efficacité moyenne dans les essais canadiens s'est chiffrée à 98 % entre 41 et 82 JPT, et à 100 % à 60 JPT dans les essais américains. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression de la morelle noire de l'Est dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha.

Vélar fausse giroflée (*Erysimum cheiranthoides*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 79 g m. a./ha s'est révélé efficace contre cette mauvaise herbe dans 6 essais au

Canada en 1996 et 1997, à 2 emplacements au Québec et 3 en Ontario. L'efficacité moyenne dans les essais canadiens s'est chiffrée à 100 % (n = 6) entre 66 et 93 JPT. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression du vélar fausse giroflée dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha.

Moutarde des champs (*Sinapis arvensis*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 79 g m. a./ha s'est révélé efficace contre cette mauvaise herbe dans 7 essais au Canada en 1996 et 1997, à 1 emplacement au Québec et 5 en Ontario. L'efficacité moyenne dans les essais canadiens s'est chiffrée à 93 % entre 37 et 94 JPT. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression de la moutarde des champs dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha.

Abutilon (*Abutilon theophrasti*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 79 g m. a./ha s'est révélé efficace contre cette mauvaise herbe dans 13 essais au Canada entre 1995 et 1997, à 6 emplacements dans le sud de l'Ontario et 2 au Québec. Les données canadiennes sont complétées de données américaines provenant de 23 essais réalisés en 1995 et en 1996 à 4 emplacements au Wisconsin, en Illinois, en Indiana et au Michigan. L'efficacité moyenne dans les essais canadiens s'est chiffrée à 93 % entre 37 et 82 JPT, et à 99 % entre 38 et 66 JPT dans les essais américains. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression de l'abutilon dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha.

Grand plantain (*Plantago major*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 79 g m. a./ha s'est révélé efficace contre les plantules de cette mauvaise herbe dans 8 essais au Canada réalisés dans des champs cultivés avec des méthodes classiques de travail du sol. Même s'il manquait de données pour étayer la pratique agricole sans travail du sol, on a jugé que les résultats des deux essais sans travail du sol étayaient l'usage du produit avec l'application des méthodes classiques de travail du sol. Les essais se sont déroulés entre 1995 et 1997 à 2 emplacements au Québec et 4 en Ontario. L'efficacité moyenne s'est chiffrée globalement à 97 % (n = 10) entre 56 et 82 JPT. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression des plantules de Grand plantain dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha.

Pissenlit (*Taraxacum officinale*) : Les chercheurs signalent que ce produit à 79 g m. a./ha s'est révélé efficace contre les plantules de cette mauvaise herbe dans plusieurs essais. Cependant, les rapports individuels d'essais présentés pour étayer l'allégation d'efficacité n'indiquaient pas toujours clairement si la population ciblée était issue de semences ou si elle s'était établie l'année précédente. L'efficacité contre cette mauvaise herbe (plantules) est signalée dans les résultats de 6 essais réalisés dans des champs cultivés avec des méthodes classiques de travail du sol. Malgré un manque de données pour étayer la pratique agricole sans travail du sol, on a jugé que les résultats de deux essais additionnels sans travail du sol étayaient l'usage du produit avec l'application des méthodes classiques de travail du sol. Les essais se sont déroulés entre 1995 et 1997 à

2 emplacements au Québec et 4 en Ontario. L'efficacité moyenne s'est chiffrée à 91 % (n = 8) entre 23 et 132 JPT. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression des plantules de pissenlit dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha.

7.1.4.2 Converge 75 WDG et atrazine

Les chercheurs ont examiné l'efficacité du mélange Converge 75 WDG et atrazine appliqué sur des cultures de maïs produites dans des champs cultivés avec des méthodes classiques de travail du sol, lors de 28 essais effectués en 1996 et 1997 en Ontario et au Québec. L'efficacité de ce mélange en cuve contre les latifoliées et les graminées annuelles a été évaluée pour s'assurer que le Converge conserve son efficacité lorsqu'il est mélangé à l'atrazine, et pour évaluer l'efficacité du mélange contre la renouée persicaire. Voici un sommaire des allégations acceptées.

Échinochloa pied-de-coq (*Echinochloa crusgalli*) : Les chercheurs signalent que lors de 11 essais sur des parcelles contiguës, le Converge 75 WDG seul à 105 g m. a./ha et en mélange à 79 g m. a./ha avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha s'est révélé efficace contre l'échinochloa pied-de-coq. Deux essais ont été effectués en 1996, 9 en 1997 à 3 emplacements au Québec, 5 en Ontario. L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG seul s'est chiffrée à 92 % et celle du mélange à 95 % entre 37 et 70 JPT (n = 11). L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG contre l'échinochloa pied-de-coq n'a pas été diminuée par son mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha. Elle est semblable à celle signalée avec le Converge 75 WDG utilisé seul à la concentration de 105 g m. a./ha. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression de l'échinochloa pied-de-coq dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha mélangé à l'atrazine à 800 g m. a./ha.

Sétaire verte (*Setaria viridis*) : Les chercheurs signalent que dans 14 essais rendant possible la comparaison directe du Converge 75 WDG seul à 105 g m. a./ha et en mélange à 79 g m. a./ha avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha, ce produit s'est révélé efficace contre la sétaire verte. Six essais ont été effectués en 1996, 9 en 1997 à 1 emplacement au Québec, 9 en Ontario. L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG seul s'est chiffrée à 91 % et celle du mélange à 92 % entre 28 et 58 JPT (n = 14). L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG contre la sétaire verte n'a pas été diminuée par son mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha. Elle est semblable à celle signalée avec le Converge 75 WDG utilisé seul à la concentration de 105 g m. a./ha. Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression de la sétaire verte dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha mélangé à l'atrazine à 800 g m. a./ha.

Panic capillaire (*Panicum capillare*) : Les chercheurs signalent que dans10 essais sur des parcelles contiguës, 3 en 1996, 7 en 1997, le Converge 75 WDG seul à 79 g m. a./ha et en mélange avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha s'est révélé efficace contre le panic capillaire. Deux essais se sont déroulés au Québec, 8 en Ontario à 4 emplacements.

L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG seul s'est chiffrée à 86 % et celle du mélange à 96 % entre 43 et 62 JPT (n = 10). L'efficacité du Converge 75 WDG contre le panic capillaire n'a pas été diminuée par son mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha et a parfois été améliorée.

Digitaire astringente (*Digitaria ischemum*) : Les chercheurs signalent que dans 3 essais sur des parcelles contiguës effectués en 1997, 2 au Québec à 2 emplacements, 1 en Ontario, le Converge 75 WDG seul à 79 g m. a./ha et en mélange avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha s'est révélé efficace contre la digitaire astringente. L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG seul s'est chiffrée à 96 % et celle du mélange à 98 % entre 56 et 67 JPT (n = 3). L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG contre le panic capillaire n'a pas été diminuée par son mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha.

Digitaire sanguine (*Digitaria sanguinalis*) : Les chercheurs signalent que dans 2 essais sur des parcelles contiguës effectués en 1997 en Ontario, le Converge 75 WDG seul à 79 g m. a./ha et en mélange avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha a./ha s'est révélé efficace contre la digitaire sanguine. L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG seul s'est chiffrée à 80 % et celle du mélange à 99 % entre 29 et 62 JPT (n = 2). Les données disponibles, lorsqu'elles sont rapprochées de celles concernant l'espèce apparentée *Digitaria ischemum*, incitent à penser que l'efficacité contre la digitaire n'est pas entamée lorsque le Converge est mélangé en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha.

Chou gras (*Chenopodium album*) : Les chercheurs signalent que lors de 23 essais sur des parcelles contiguës en 1996 et 1997, le Converge 75 WDG seul à 79 g m. a./ha et en mélange avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha s'est révélé efficace contre le chou gras. Cinq essais se sont déroulés au Québec à 4 emplacements, 19 en Ontario à 11 emplacements. L'efficacité du Converge 75 WDG seul s'est chiffrée à 83 % et celle du mélange à 93 % entre 28 et 82 JPT (n = 23). L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG contre le chou gras n'a pas été diminuée par le mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha et a parfois été améliorée.

Amarante à racine rouge (*Amaranthus retroflexus*) : Les chercheurs signalent que dans 18 essais effectués en 1996 et 1997, rendant possible la comparaison directe du Converge 75 WDG seul à 79 g m. a./ha et en mélange avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha, ce produit s'est révélé efficace contre l'amarante à racine rouge. Trois essais ont été effectués à 2 emplacements au Québec, 15 en Ontario à 10 emplacements. L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG seul s'est chiffrée à 81 % et celle du mélange à 93 % entre 28 et 64 JPT (n = 18). Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression de l'amarante à racine rouge avec le Converge 75 WDG en mélange à 79 g m. a./ha avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol. L'efficacité du Converge 75 WDG contre l'amarante à racine rouge n'a pas été entamée par son mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha et a parfois été améliorée.

Petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia*) : Les chercheurs signalent que dans 16 essais sur des parcelles contiguës effectués en 1996 et 1997, le Converge 75 WDG seul à 79 g m. a./ha et en mélange avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha s'est révélé

efficace contre la petite herbe à poux. Trois essais ont été effectués à 3 emplacements au Québec, 13 en Ontario à 11 emplacements. L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG seul s'est chiffrée à 94 % et celle du mélange à 96 % entre 28 et 64 JPT (n = 16). Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression de la petite herbe à poux avec le Converge 75 WDG en mélange à 79 g m. a./ha avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol. L'efficacité du Converge 75 WDG contre la petite herbe à poux n'a pas été entamée par le mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha.

Morelle noire de l'Est (*Solanum ptycanthum*) : Les chercheurs signalent que dans 2 essais sur des parcelles contiguës effectués à 2 emplacements en Ontario, en1997, le Converge 75 WDG seul à 79 g m. a./ha et en mélange avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha s'est révélé efficace contre la morelle noire de l'Est. L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG seul et en mélange s'est chiffrée à 100 % entre 56 et 67 JPT (n = 2). L'efficacité du Converge 75 WDG contre la morelle noire de l'Est n'a pas été entamée par son mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha.

Moutarde des champs (*Sinapis arvensis*) : Les chercheurs signalent que dans 4 essais sur des parcelles contiguës effectués l'un en 1996, les 3 autres en 1997, le Converge 75 WDG seul à 79 g m. a./ha et en mélange avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha s'est révélé efficace contre la moutarde des champs. Un essai a été effectué au Québec, 3 à 3 emplacements en Ontario. L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG seul s'est chiffrée à 74 % et celle du mélange à 97 % entre 37 et 64 JPT (n = 4). L'efficacité du Converge 75 WDG contre la morelle noire de l'Est n'a pas été entamée par le mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha.

Abutilon (*Abutilon theophrasti*) : Les chercheurs signalent que dans 6 essais sur des parcelles contiguës effectués l'un en 1996, les autres en 1997, le Converge 75 WDG seul à 79 g m. a./ha et en mélange avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha s'est révélé efficace contre l'abutilon. Deux essais ont été effectués à 2 emplacements au Québec, 4 à 2 emplacements en Ontario. L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG seul s'est chiffrée à 90 % et celle du mélange à 87 % entre 37 et 77 JPT (n = 6). L'efficacité du Converge 75 WDG contre l'abutilon n'a pas été entamée par son mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha.

Plantain majeur (*Plantago major*) - plantules : Les chercheurs signalent que dans 2 essais rendant possible la comparaison directe du Converge 75 WDG seul à 79 g m. a./ha et en mélange avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha, ce produit s'est révélé efficace contre les plantules du Plantain majeur. Les 2 essais se sont déroulés à 2 emplacements en Ontario, en 1996 et 1997. L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG seul et en mélange s'est chiffrée à 100 % à 43 et 77 JPT (n = 2). L'efficacité du Converge 75 WDG contre les plantules du Plantain majeur n'a pas été entamée par son mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha.

Pissenlit (*Taraxacum officinale*) - plantules : Les chercheurs signalent que dans 2 essais sur des parcelles contiguës effectués en 1996 et en 1997, le Converge 75 WDG seul à 79 g m. a./ha et en mélange avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha s'est révélé efficace

contre les plantules du pissenlit. Les 2 essais ont été effectués à 2 emplacements en Ontario. L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG seul s'est chiffrée à 96 % et celle du mélange à 97 % entre 50 et 132 JPT (n = 2). L'efficacité du Converge 75 WDG contre les plantules du pissenlit n'a pas été entamée par son mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha.

Vélar fausse giroflée (*Erysimum cheiranthoides*) : Les chercheurs signalent que dans un essai sur des parcelles contiguës effectué en 1997, le Converge 75 WDG seul à 79 g m. a./ha et en mélange avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha s'est révélé efficace contre le vélar fausse giroflée. L'efficacité moyenne du Converge 75 WDG seul et en mélange s'est chiffrée à 98 % à 43 JPT (n = 1). L'efficacité du Converge 75 WDG contre le vélar fausse giroflée n'a pas été entamée par son mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha.

Renouée persicaire (*Polygonum persicaria*) : Les chercheurs signalent que dans 9 essais effectués en 1996 et en 1997 à 6 emplacements en Ontario, le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha en mélange avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha s'est révélé efficace contre la renouée persicaire. Dans les mêmes essais, les chercheurs signalent que l'application du Converge 75 WDG seul à 79 g m. a./ha s'est aussi révélée efficace. L'efficacité moyenne du mélange s'est chiffrée à 87 %, celle du Converge 75 WDG seul à 53 % entre 43 et 62 JPT (n = 9). Les données confirment l'allégation à l'effet de la suppression de la renouée persicaire dans les champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol lorsqu'on emploie le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha mélangé à l'atrazine à 800 g m. a./ha.

Emploi d'autres formulations d'atrazine : Cinq autres essais comprenaient un traitement au moyen du mélange en cuve proposé avec l'Aatrex 480. Tous les essais ont été réalisés en 1997 à cinq emplacements en Ontario. Ces essais comprenaient des traitements au moyen du Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha mélangé avec l'Aatrex Nine-0 et avec l'Aatrex 480, à 800 g m. a./ha dans chaque cas. Des comparaisons directes ont été possibles avec 10 espèces de mauvaises herbes. Les chercheurs signalent des degrés similaires d'efficacité contre les mauvaises herbes d'un traitement à l'autre (annexe III, tableau 3). Les résultats présentés qui portaient sur l'Aatrex Nine-0 et sur l'Aatrex 480 viennent étayer l'emploi du mélange de Converge 75 WDG et de l'atrazine.

7.1.4.3 Emploi d'engrais liquide comme vecteur

L'emploi d'une solution d'azote (28-0-0) comme vecteur pour l'application du Converge 75 WDG seul ou en mélange avec l'atrazine est étayé par des données provenant de 4 essais au total, réalisés en 1997 à 4 emplacements en Ontario. Tous ces essais comportaient des traitements avec le Converge 75 WDG appliqué seul à 79 g m. a./ha ou à 105 g m. a./ha, et en mélange à 105 g m. a./ha avec l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha. Les chercheurs signalent des degrés d'efficacité similaires à ceux obtenus lorsque de l'eau servait de vecteur avec le produit ou le mélange (annexe III, tableau 4). Les données sur l'efficacité présentées pour évaluation viennent étayer l'emploi d'un engrais azoté comme vecteur pour le Converge 75 WDG appliqué seul à 79 g m. a./ha ou à 105 g m. a./ha, et en mélange à 79 g m. a./ha avec l'atrazine à 800 g m. a./ha.

7.2 Renseignements sur la fréquence observée ou possible de l'acquisition de la résistance

Pour traiter du problème de l'acquisition de la résistance aux herbicides, les renseignements suivants devront figurer sur l'étiquette du Converge 75 WDG :

« Le Converge 75 WDG est un herbicide du groupe 28. Toute population de mauvaises herbes peut abriter des plantes naturellement résistantes à ce produit et à d'autres herbicides de ce groupe. Les résistants peuvent éventuellement finir par prédominer dans la population si ces herbicides sont utilisés de façon répétitive. Le Converge 75 WDG et d'autres herbicides du groupe 28 ne sont pas efficaces contre ces plantes résistantes.

Afin de retarder l'apparition de cette résistance :

- *Éviter d'utiliser exclusivement et de façon répétitive le Converge 75 WDG ou d'autres herbicides de ce groupe.*
- *Assurer une rotation avec des herbicides d'un autre groupe qui sont efficaces contre les mêmes mauvaises herbes.*
- *Employer des mélanges en cuve avec des herbicides d'un groupe différent lorsque c'est permis.*
- *Intégrer le travail du sol ou d'autres méthodes de défense culturale aux programmes de désherbage chaque fois que c'est pratique de le faire.*
- *Empêcher le transport des graines de mauvaises herbes résistantes jusqu'à d'autres champs en nettoyant le matériel de récolte et de préparation du sol et en plantant des semences non contaminées.*
- *Garder des dossiers exacts sur la rotation des cultures et sur les herbicides appliqués sur chacun des champs.*

Pour tout autre renseignement, s'adresser à son représentant Rhône-Poulenc. »

7.3 Effets sur le rendement des plantes traitées ou sur les produits de ces plantes, en termes de quantité ou de qualité

Converge 75 WDG seul : Les chercheurs donnent le rendement en maïs au cours de 42 essais dans des champs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol et traités avec le Converge 75 WDG à la dose maximale requise de 105 g m. a./ha, et au cours de 19 essais dans des champs cultivés de la même façon, mais traités avec le

Converge 75 WDG à 210 g m. a./ha, soit le double de dose maximale requise. Le rendement moyen rapporté dans les champs traités à 1x et à 2x, en pourcentage du rendement des parcelles témoins non traitées, s'élève à 202 % (n = 42) et à 178 % (n = 19), respectivement. Les chercheurs donnent le rendement en maïs au cours de 12 essais dans des champs à comparer à un témoin dépourvu de mauvaises herbes. Le rendement moyen en maïs des champs traités au Converge 75 WDG à 1x et à 2x s'élève alors à 96 % et à 97 % (n = 12), respectivement.

Converge 75 WDG et atrazine : Les chercheurs donnent le rendement en maïs au cours de 16 essais dans des champs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol et traités avec le Converge 75 WDG appliqué seul à 79 g m. a./ha et en mélange en cuve avec l'Aatrex Nine-O à 800 g m. a./ha. En pourcentage du rendement des parcelles témoins non traitées, le rendement obtenu dans les champs traités avec le mélange s'est élevé à 209 % (n = 16), tandis que celui obtenu dans les champs traités avec le Converge 75 WDG uniquement s'élève à 188 % (n = 16). Les chercheurs donnent le rendement obtenu dans 3 essais sur des parcelles contiguës traitées avec un mélange de Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha et d'Aatrex Nine-O ou d'Aatrex 480 à 800 g m. a./ha. À comparer aux parcelles témoins non traitées, le rendement moyen rapporté lorsque l'Aatrex Nine-O sert de source d'atrazine s'élève à 163 %. Il est de 166 % (n = 3) avec l'autre source d'atrazine. Les chercheurs donnent le rendement en maïs au cours de 4 essais dans des champs traités à un mélange de Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha et d'Aatrex Nine-O à 800 g m. a./ha, à comparer à un témoin dépourvu de mauvaises herbes. Le rendement moyen en maïs des champs traités avec le mélange s'élève alors à 101 % (n = 4) du rendement du témoin.

7.4 Toxicité pour les plantes ciblées (notamment les diverses variétés) ou leurs produits

Converge 75 WDG à 105 g m. a./ha

Les chercheurs ont évalué la tolérance au Converge 75 WDG du maïs dans des champs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol, lors de 53 essais au champ, au Canada, sur une période de 3 ans, soit entre 1995 et 1997. Il s'agissait de 23 hybrides de maïs dont les exigences en unités thermiques allaient de moins de 2500 à environ 3100. Cinq essais se sont déroulés à 3 emplacements au Québec, 48 à 18 emplacements en Ontario. Ces données sont complétées par les résultats de 32 essais américains, qui se sont également déroulés sur une période de 3 ans, soit entre 1995 et 1997. Ils ont eu lieu à 3 emplacements en Indiana, en Ohio et au Wisconsin. La tolérance a été évaluée par un examen visuel et par comparaison à des témoins non traités.

Les chercheurs n'ont pas décelé de différences, sur le plan de la tolérance, entre les types de sols proposés pour l'utilisation du produit (c.-à-d. à l'exclusion des sols sableux et des sables loameux ainsi que des sols à texture grossière contenant moins de 2 % de matières organiques) et les cultivars choisis. L'étiquette du produit porte un énoncé pour avertir l'utilisateur que, dans certaines conditions, notamment par temps froid ainsi que dans des conditions d'hygrométrie élevée et de compactage des sols, il peut se produire un jaunissement temporaire de feuilles des plantules. L'étiquette mentionne aussi que ces symptômes sont plus apparents lorsque qu'une dose supérieure à la dose maximale a été

appliquée, p. ex., lorsqu'il se produit une superposition des bandes traitées. Les données présentées pour étayer les demandes d'homologation confirment cela.

Les chercheurs estiment à 1,1 et à 0,4 % le taux moyen de dommages apparents à l'oeil nu à 28 JPT ou moins sur les plantes traitées au Converge 75 WDG à la dose maximale proposée de 105 g m. a., qui ont fait l'objet d'un examen dans 49 essais au Canada et dans 43 essais aux É.-U., respectivement. À plus de 28 JPT, ce taux passe à une moyenne de 1,2 % dans 25 essais au Canada, et à 0,2 % dans 16 essais aux É.-U. À 2 fois la dose maximale proposée (280 g/ha), le taux moyen signalé de dommages, au Canada, est de 7,0 % à 28 JPT ou moins dans 17 essais et à 3,0 % à plus de 28 JPT dans 13 essais.

Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha et atrazine à 800 g m. a./ha
Les chercheurs présentent les résultats de 22 essais canadiens au champ, 6 effectués en 1996, 16 en 1997. Ils donnent la tolérance des plants de maïs dans des champs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol et traités au Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha et à l'Aatrex Nine-0 ou à l'Aatrex 480 à 800 g m. a./ha. Deux essais ont été réalisés à 2 emplacements au Québec, 20 à 13 emplacements en Ontario. Quatorze hybrides du maïs ayant des besoins en unités thermiques de moins de 2500 ppm à environ 3100 ppm étaient représentés dans ces essais.

Il n'existe pas de différence discernable en tolérance entre les types de sols requis (c.-à-d. à l'exclusion des sols sableux et de sable loameux ou encore des sols à texture grossière ayant moins de 2 % de matières organiques) ou les cultivars.

Les chercheurs ont estimé à 1,1 % à 28 JPT ou moins la moyenne des dommages observables à l'oeil nu, causés par le Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha et l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha, dans le cadre de 21 essais, et à 0,7 % à plus de 28 JPT dans le cadre de 13 essais. Aux même doses de m a., mais avec l'Aatrex 480 comme source d'atrazine, le taux de ces dommages s'est chiffré à 1 % à 28 JPT ou moins dans le cadre de 5 essais, et à 0 % à plus de 28 JPT dans le cadre d'un essai. Du fait qu'aucune donnée n'a été recueillie à 2 fois la dose du mélange proposé en cuve, il était impossible d'évaluer l'effet potentiel d'une superposition des bandes traitées sur la tolérance des cultures.

Emploi d'une solution azotée comme vecteur
L'emploi d'une solution d'engrais azoté (28-0-0) comme vecteur pour l'application du Converge 75 WDG seul ou en mélange en cuve avec l'atrazine est justifié par des résultats provenant de 3 essais réalisés en 1997 à 3 emplacements en Ontario. Dans tous les cas, un traitement au Converge 75 WDG à 79 et à 105 g m. a./ha, ainsi qu'au Converge 75 WDG mélangé en cuve à l'Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha était pratiqué. Un essais comprenait aussi un traitement au Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha, mélangé en cuve à l'Aatrex 480 à 800 g m. a./ha. Aucun dommage observable à l'oeil nu n'a été signalé dans aucun de ces essais.

7.5 Observations relatives à des effets secondaires non souhaités ou imprévus

7.5.1 Effets sur les cultures subséquentes

Plutôt que des études sur des cultures d'assolement, le demandeur a proposé une justification fondée sur le TD_{50} prévu de l'isoxaflutole et de son métabolite RPA 202248, et sur leur métabolisme dans le maïs. S'appuyant sur des données relatives à la dissipation au champ et sur le métabolisme, il fait valoir qu'il est très improbable qu'une quantité mesurable d'isoxaflutole ou de RPA 202248 puisse rester dans le sol à la fin du délai requis pour la croissance de la culture initiale de maïs. Cette justification est jugée acceptable pour faire valoir que les cultures de maïs peuvent servir de cultures d'assolement avec ce produit. L'isoxaflutole étant un herbicide résiduel dans le sol dont la chimie est nouvelle au Canada, on ne juge pas que la justification avancée est valable pour d'autres cultures d'assolement. Des études au champ dans l'est du Canada sont nécessaires à l'évaluation des effets possibles des résidus laissés par l'application du produit sur d'autres cultures d'assolement importantes. D'ici là, l'étiquette du produit doit mentionner qu'il faut procéder à un bioessai avant le semis de toute culture d'assolement autre que le maïs.

7.6 Considérations d'ordre économique

Le maïs constitue la plus importante culture céréalière dans l'est du Canada. Il est au troisième rang à l'échelle nationale, derrière le blé et l'orge. La production canadienne provient principalement de la partie centrale du Canada. En 1997, le maïs-grain était cultivé sur 0,73 million ha en Ontario, et sur 0,33 million ha au Québec, ce qui correspond à 94 % de la superficie canadienne consacrée à cette denrée. Environ 200 000 ha de maïs d'ensilage sont mis en culture pour l'obtention d'aliments pour animaux. La production canadienne de maïs de 1993 est évaluée à 417 millions de dollars. Elle correspond à 3,8 % et à 4,5 % des recettes agricoles totales au Québec et en Ontario, respectivement.

La majeure partie du maïs produit au Canada est consommée au pays, et les importations dépassent les exportations aux É.-U. et vers d'autres pays. La production intérieure de 1997, de 297 millions de boisseaux de maïs-grain, a été complétée par l'importation de 31,3 millions de boisseaux cependant que seulement 12,9 et 1,7 millions de boisseaux ont été exportés aux É.-U. et à l'étranger, respectivement. L'industrie canadienne a utilisé 56,2 millions de boisseaux, la majeure partie de la récolte ayant servi à l'alimentation des animaux d'élevage.

La suppression des mauvaises herbes est essentielle à la réussite des cultures de maïs. À cause de la concurrence qu'elles exercent pour s'approprier les éléments nutritifs, l'eau et la lumière, la prolifération non freinée des mauvaises herbes peut nuire à la croissance et au rendement des cultures de maïs. Les pertes sont en proportion directe de la pression exercée par les mauvaises herbes. Des populations peu denses peuvent causer une baisse de rendement de 10 à 15 %, de graves infestations, de plus de 50 %. En outre, les mauvaises herbes peuvent compliquer la récolte, ce qui se traduit par des coûts additionnels.

Les données présentées traitant de l'utilisation du Converge 75 WDG montrent que, lorsqu'il est utilisé conformément à l'étiquette, ce produit procure une protection efficace contre de nombreuses mauvaises herbes communes dans les régions de l'est du Canada où le maïs est cultivé. Ce produit chimique offre aux producteurs une autre façon de combattre avant la levée plusieurs mauvaises herbes importantes qui pourraient abaisser le rendement et réduire la valeur du maïs, contribuant de la sorte à faire s'accroître le coût de la récolte.

7.7 Pérennité

7.7.1 Recensement des solutions de remplacement

L'emploi de nombreux herbicides prélevée contre les mauvaises herbes dans les cultures de maïs est homologué. Bon nombre d'entre eux peuvent être appliqués seuls ou en mélange en cuve. Parmi ceux-ci, on pense au diméthènamide, au s-métolachlore, au pendiméthalin, à l'atrazine, au dicamba, au diflufenzopyr, au flumetsulam-clopyralid et au linuron. Le Converge 75 WDG (isoxaflutole) introduit un nouveau mode d'action pour lutter contre plusieurs graminées et latifoliées annuelles adventices, communes dans les régions de l'est du Canada où le maïs est cultivé. L'emploi du Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha mélangé en cuve à l'atrazine à 800 g m. a./ha élargit le spectre des mauvaises herbes combattues.

Bien que l'imazéthapyr soit aussi homologué comme traitement contre plusieurs graminées et latifoliées annuelles adventices, ce produit ne peut être appliqué que sur des variétés tolérantes. Le Converge 75 WDG ne comporte pas de telles restrictions.

7.7.2 Compatibilité avec les pratiques courantes de lutte antiparasitaire, notamment la lutte antiparasitaire intégrée

L'application du Converge 75 WDG n'exclurait pas l'emploi séquentiel d'autres herbicides ayant des modes d'action différents pour lutter contre des espèces pérennes ou annuelles qui ne sont pas combattues par ce produit seul ou mélangé en cuve avec l'atrazine.

Le travail du sol et l'assolement constituent d'autres moyens non chimiques de lutte contre les mauvaises herbes. L'emploi prélevée du Converge 75 WDG dans des champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol n'exclurait pas l'emploi d'autres méthodes de méthodes additionnelles. Il faut des données sur l'assolement qui permettront de déterminer les répercussions possibles des résidus du produit à l'étude sur les cultures subséquentes.

7.7.3 Contribution à la réduction du risque

Par lui-même, le Converge 75 WDG permettra de lutter contre une vaste gamme de mauvaises herbes dans les champs de maïs. On peut obtenir les mêmes résultats avec d'autres herbicides prélevée, mais il faut souvent employer des mélanges en cuve. L'utilisation du Converge 75 WDG pourrait donc réduire la dépendance face à cette

solution ainsi que l'exposition proportionnelle des personnes qui mélangent, transvasent et appliquent les herbicides.

Mélangé en cuve avec l'atrazine, ce produit supprime un nombre plus important de mauvaises herbes alors que la dose employée est la plus faible indiquée sur l'étiquette, soit 79 g m. a./ha. En outre, la dose d'atrazine requise se trouve être abaissée de 20 à 46,5 % à comparer à la dose recommandée lorsque ce produit est employé seul.

7.8 Conclusion

Les données présentées indiquent que, lorsque ce produit est utilisé conformément à l'étiquette, le Converge 75 WDG à 79 ou105 g m. a./ha peut être appliqué au stade de prélevée dans des champs de maïs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol pour lutter contre des graminées et des latifoliées adventices spécifiques. À la concentration de 79 g m. a./ha, ce produit peut être mélangé en cuve avec l'atrazine à 800 g m. a./ha pour combattre un plus grand nombre de mauvaises herbes. Tant que des données nécessaires à l'évaluation des effets possibles sur d'autres cultures d'assolement importantes ne seront pas étudiées et que des délais avant la plantation de cultures subséquentes soient fixés, il faudra que l'étiquette du produit mentionne qu'il faut procéder à un bioessai avant le semis de toute culture d'assolement autre que le maïs.

7.8.1 Sommaire

Culture :	Maïs (*Zea mays*), méthodes classiques de travail du sol
Hybrides :	Tous (pas de restriction)
Produit :	Converge 75 WDG
Période d'application :	Prélevée du maïs et des mauvaises herbes
Méthode d'application :	Matériel au sol uniquement. Ne pas appliquer par aéronef.
Nombre d'applications par an :	Une
Dose :	105 g /ha (79 g m. a./ha) 140 g /ha (105 g m. a./ha)
Volume pulvérisé :	200 L/ha au minimum
Pression :	138-275 kPa

Mauvaises herbes combattues :	**À 79 g m. a./ha :** Panic capillaire (*Panicum capillare*) Digitaire astringente (*Digitaria ischemum*) Digitaire sanguine (*Digitaria sanguinalis*) Petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia*)[1] Amarante à racine rouge (*Amaranthus retroflexus*) Chou gras (*Chenopodium album*)[1] Abutilon (*Abutilon theophrasti*) Morelle noire de l'Est (*Solanum ptycanthum*) Moutarde des champs (*Sinapis arvensis*) Vélar fausse-giroflée (*Erysimum cheiranthoides*) Pissenlit (*Taraxacum officinale*) - plantules Plantain majeur (*Plantago major*) - plantules **À 105 g m. a./ha :** Échinochloa pied-de-coq (*Echinochloa crusgalli*) Sétaire verte (*Setaria viridis*)
Mélange en cuve :	Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha mélangé en cuve à l'atrazine à 800 g m. a./ha
Culture d'assolement :	Maïs

[1] À l'inclusion des biotypes résistants à la triazine et à l'ALS

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

Lors de l'examen de l'isoxaflutole de qualité technique et du Converge 75 WDG, l'ARLA a tenu compte de la Politique fédérale de gestion des substances toxiques (PGST) et de sa directive d'homologation DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la Politique de gestion des substances toxiques*. Elle a déterminé ce qui suit :

- L'isoxaflutole échappe au critère de la persistance. Sa demi-vie dans l'eau (< 1 jour) et celle dans le sol (< 10 jours) sont inférieures à la valeur seuil pour la persistance dans l'eau (≥ 182 jours) et à celle dans le sol (≥ 182 jours). Bien que la demi-vie dans l'atmosphère n'ait pas été fournie par le demandeur, il demeure que, selon sa pression de vapeur et la valeur prise dans ce cas par la constante d'Henry, l'isoxaflutole n'est pas volatil à partir des sols humides et de la surface de l'eau.

- L'isoxaflutole ne s'accumule pas dans les tissus d'organismes vivants. Des études ont montré que le log K_{ow} se chiffre à 2,3. Cette valeur est inférieure à la valeur seuil du critère de la voie 1 de la PGST, soit d'au moins 5,0.

- La toxicité de l'isoxaflutole est décrite en détail aux chapitres 3-6 du présent document.

- L'isoxaflutole donne trois produits principaux de transformation. L'un d'eux, le RPA 202248, est persistant dans l'eau (en conditions anaérobies) ainsi que dans les systèmes aérobies eau-sédiments, la demi-vie prenant les valeurs de 316 et de 703 jours, respectivement.

- L'isoxaflutole de qualité technique ne contient aucun sous-produit répondant aux critères de la voie 1 de la PGST. On ne s'attend pas à trouver des microcontaminants d'importance toxicologique comme défini dans la section 2.13.4 de la DIR98-04, *Renseignements exigés sur les caractéristiques chimiques pour l'homologation d'un concentré de fabrication ou d'une préparation commerciale formulés à partir de matières actives de qualité technique ou de produits du système intégré homologués*, dans les matières brutes, et on ne s'attend pas à ce qu'il s'en forme pendant la fabrication du pesticide.

La formulation ne contient aucun constituant connu faisant partie des substances de la voie 1 de la PGST.

9.0 Conclusion

L'isoxaflutole confère au maïs dans des champs cultivés selon des méthodes classiques de travail du sol une tolérance acceptable lorsqu'il est appliqué conformément au mode d'emploi sur l'étiquette, soit aux doses de 79 et de 105 g m. a./ha (Converge 75 WDG à 105 et 140 g/ha). À 79 g m. a./ha, ce produit supprime le chou gras, l'amarante à racine rouge, la Petite herbe à poux, l'abutilon, la moutarde des champs, le vélar fausse giroflée, la morelle noire de l'Est, le plantain (plantules), le pissenlit (plantules), le panic, la digitaire astringente et la digitaire sanguine. À 105 g m. a./ha, il supprime aussi l'échinochloa pied-de-coq et la sétaire verte. Le Converge 75 WDG peut être appliqué à raison de 79 g m. a./ha en mélange en cuve avec l'atrazine à 800 g m. a./ha pour la suppression de toutes les espèces contre lesquelles il est efficace seul à 79 et à 105 g m. a./ha, ainsi que de la renouée persicaire. Il peut être appliqué seul ou mélangé en cuve avec l'atrazine, avec ou sans eau ou engrais azoté (28-0-0) comme vecteur.

L'isoxaflutole de qualité technique et l'herbicide Converge 75 WDG sont à l'origine de peu de toxicité aiguë par la voie orale et par la voie respiratoire chez le rat, et par la voie cutanée chez le lapin. Chez ce dernier aussi, l'isoxaflutole de qualité technique est très peu irritant pour les yeux et n'est pas irritant pour la peau. Le Converge 75 WDG est minimalement irritant pour les yeux et légèrement irritant pour la peau du lapin. Aucun des deux ne s'est révélé être un sensibilisant pour la peau du cobaye. Dans le cadre des études de toxicité à court terme et chroniques, ainsi que des études sur le pouvoir oncogène, la toxicité hépatique (souris, rat, chien), thyroïdienne (rat) et oculaire (rat) compte parmi les effets significatifs sur le plan toxicologique. Des adénomes et des carcinomes hépatocellulaires ont été observés tant chez les femelles que chez les mâles de la souris et du rat. Des adénomes des cellules folliculaires thyroïdiennes ont été observés chez des mâles du rat. Toutefois, dans le cadre de divers essais *in vitro* sur des cellules de mammifères ou des bactéries, ainsi que dans un essai in vivo sur la souris, l'isoxaflutole n'a pas eu d'effet génotoxique. On a considéré que les tumeurs thyroïdiennes sont

consécutives à l'induction d'enzymes microsomales hépatiques qui, à leur tour, altèrent la boucle de rétroaction entre la thyroïde et l'épiphyse, créant de la sorte un déséquilibre hormonal concomitant. Les tumeurs hépatiques ont été attribuées à un mécanisme non génotoxique déclenché par une induction prononcée d'enzymes microsomales. Des études mécanistes paraissent indiquer qu'il peut exister un seuil d'induction des tumeurs hépatiques chez les rongeurs. Cependant, les résultats ne sont pas concluants. La valeur de la preuve nous porte à conclure que l'isoxaflutole pourrait « vraisemblablement » être cancérogène chez l'humain, peu importe les voies d'exposition, si on prend comme critères l'incidence accrue des tumeurs hépatiques chez deux espèces de rongeurs (les sujets des deux sexes) et les tumeurs thyroïdiennes chez les mâles du rat dans des études à long terme adéquates.

On ne considère pas que l'isoxaflutole est tératogène, et il n'entame pas le potentiel reproductif des rats adultes. Dans les études sur le développement chez le rat et le lapin, les effets sont observés à des doses non toxiques pour la mère, révélant en cela une sensibilité accrue des foetus chez ces deux espèces. Compte tenu de la DSEO pour les effets sur la mère et sur le développement dans le cadre d'une étude sur la toxicité de la substance à l'essai sur le plan de le reproduction du rat portant sur deux générations, les chercheurs n'ont pas constaté de sensibilité accrue des petits. On ne considère pas que l'isoxaflutole est neurotoxique.

Lorsqu'on prend la DSEO la plus appropriée, de 0,5 mg/kg m. c. par jour, qui a été déterminée dans l'étude de 104 semaines sur la toxicité par voie alimentaire chez le rat (le critère étant une hausse de l'incidence de la toxicité au niveau oculaire aux doses supérieures), et en appliquant un FS de 100, la DJA recommandée s'élève à 0,005 mg/kg m. c. par jour.

L'avertissement suivant remplace maintenant celui du projet d'étiquette :

> « *Porter une combinaison sur une chemise à manches longues et un pantalon long, ainsi que des bottes de caoutchouc, pour toutes les activités. Porter des gants à l'épreuve des produits chimiques et des verres de protection pendant le mélange, le transvasement et les opérations de nettoyage et de réparation du matériel.* »

La nature du résidu dans les tissus végétaux et animaux est bien élucidée. Le résidu préoccupant (RP) a été défini comme étant l'isoxaflutole et ses métabolites RPA 202248 et RPA 203328.

Dans le cas de la laitue, du radis, du blé et du sorgho, les études en milieu confiné sur l'assolement révèlent que seulement des traces des résidus de l'isoxaflutole se sont retrouvées dans certains PAB au bout de 34 jours. La concentration des métabolites diminue avec le temps (34, 123 et 365 JPT). Ces résultats signifient qu'aucune restriction relative à l'assolement n'est nécessaire pour les cultures subséquentes lorsque l'isoxaflutole est appliqué au maïs à la dose maximale mentionnée sur l'étiquette.

Les études portant sur l'alimentation du bétail et de la volaille montrent qu'à la dose la plus élevée, la concentration des résidus d'isoxaflutole est inférieure à 0,05 ppm (LQ) dans le foie, les reins, les muscles, la peau, les tissus adipeux, les oeufs et le lait. À la dose la plus faible, celle du RPA 202248 est inférieure à 0,05 ppm (LQ) dans les oeufs, le muscle, la peau (et le tissu adipeux) et le tissu adipeux, et à 0,02 ppm dans le lait (41 JPT). Des résidus du RPA 202248 ont cependant été observés dans le foie de la volaille (0,14 ppm) et dans le foie (0,62 ppm) et les reins (0,14 ppm) des bovidés. Par conséquent, des LMR seront établies pour la concentration des résidus possibles d'isoxaflutole et de son métabolite RPA 202248 dans les tissus, le lait et les oeufs.

La méthode proposée pour la cueillette de données et le respect de la loi dans les produits végétaux est une méthode fondée sur la détermination d'un groupement fonctionnel commun comprenant l'hydrolyse du noyau isoxazole pour former le cyclopropylpropan-1,3-dione (RPA 202248), et la conversion en acide trifluorométhylbenzoïque (RPA 203328). Les résidus de RPA 203328 ont été transformés par dérivation en méthylester et dosés par CG-SM. La LQ de la méthode est de 0,01 ppm pour l'isoxaflutole et ses métabolites dans les matrices de maïs. Dans les produits animaux, on a appliqué une méthode fondée sur la détermination d'un groupement fonctionnel commun comprenant l'hydrolyse en milieu basique de l'isoxaflutole pour obtenir le RPA 202248. Les résidus de cette fraction ont été dosés par CLHP-UV. La LQ de l'isoxaflutole et de ses métabolites est de 0,01 ppm dans le lait et les oeufs, de 0,4 ppm dans le foie des bovidés et de la volaille, de 0,2 ppm dans le muscle et les tissus adipeux des bovidés et de la volaille et de 0,2 ppm dans les reins de bovidés. La précision et l'exactitude de ces méthodes ont été validées à l'intérieur de la plage des concentrations attendues. La récupération à partir de nombreux échantillons dopés est acceptable. Ces méthodes ont été validées par un laboratoire indépendant. Il existe des méthodes adéquates de vérification du respect des LMR en vigueur.

L'isoxaflutole et ses métabolites sont stables (-10 °C) dans le maïs non transformé et dans ses fractions transformées jusqu'à 15 et 3 mois, respectivement. L'isoxaflutole se dégrade dans les échantillons entreposés de lait (après un délai de 85 à 127 jours), sans que ses métabolites ne se dégradent. L'isoxaflutole se convertit immédiatement en RPA 202248 dans les oeufs. Cependant, on a observé que ce métabolite est stable jusqu'à 129 jours ans cette matrice. L'isoxaflutole et ses métabolites sont stables dans le tissu musculaire (85 jours), le foie (130 jours) ainsi que les reins et les tissus adipeux (115 jours). Par conséquent, il ne s'est pas produit de dégradation de l'isoxaflutole et de ses métabolites dans les tissus, le lait et les oeufs dans les conditions de l'étude.

Dans des essais supervisés au champ, au Canada et aux É.-U., l'isoxaflutole a été appliqué à des cultures de maïs avant la levée. Les résultats des essais canadiens ont permis d'établir que la concentration des résidus d'isoxaflutole et de ses métabolites est inférieure à la LQ (0,01 ppm). Dans les essais américains, on a observé des concentrations pouvant atteindre 0,11 ppm. Du fait que le maïs et ses fractions transformées servent à l'alimentation des animaux d'élevage, les chercheurs se sont penchés sur le transfert des résidus dans les produits de transformation comestibles. Après examen des données fournies, le Canada établira des LMR de 0,5 ppm (foie), de 0,3 ppm (foie de volaille), de 0,2 ppm (dans ou sur le maïs et la viande), de 0,1 ppm

(sous-produits de la viande), de 0,02 ppm (lait) et de 0,01 ppm (oeufs) pour les résidus d'isoxaflutole et de ses métabolites. Ces LMR proposées sont identiques à celles en vigueur aux É.-U. Le Codex n'a pas établi de LMR pour l'isoxaflutole.

L'estimation du risque d'intoxication alimentaire chronique montre que la QAQ est inférieure à 48 % de la DJA chez les enfants en bas âge, les enfants et les adultes. Par l'application du Q_1^* et d'une approche supposant la linéarité de la courbe dose-réponse, on estime que le risque d'origine alimentaire est compris entre 1×10^{-7} et $9,8 \times 10^{-8}$ mg/kg m. c. dans toutes les sous-populations, notamment les enfants en bas âge et les enfants. Cette estimation par projection linéaire de ce risque est inférieure au niveau préoccupant pour le risque de cancer sur toute la durée de la vie. L'estimation du risque d'intoxication alimentaire aiguë chez les sujets constituant la sous-population de toutes les femmes de 13 ans et plus montre que la QAQ se chiffre à 25 % de la DRA. Par conséquent, l'usage de l'isoxaflutole proposé au Canada comme traitement prélevée sur le maïs n'est pas à l'origine d'un risque chronique, de cancer sur toute la durée de la vie ou d'intoxication alimentaire aiguë.

Dans les conditions au champ, l'isoxaflutole ne persiste pas dans les sols. Même si des études au laboratoire indiquent qu'ils sont très mobiles dans le sol, celui-ci et ses produits de transformation RPA 202248 et RPA 203328 risquent peu de contaminer l'eau souterraine dans les conditions au champ.

L'isoxaflutole est toxique pour le poisson et très toxique pour les invertébrés et les végétaux aquatiques non visés. À cause de la dérive du nuage de pulvérisation et du ruissellement, le mode d'emploi proposé risque d'endommager gravement l'habitat aquatique. Afin de le protéger, il faut créer une zone tampon de 22 m entre la dernière bande traitée et la limite des zones vulnérables comme les milieux humides, les étangs, les lacs et les cours d'eau. Afin de protéger les organismes aquatiques non visés contre l'isoxaflutole entraîné par ruissellement, il faut ajouter l'énoncé suivant à l'étiquette : *Ne pas appliquer en cas de pluie prévue pendant ou peu de temps après l'application.*

10.0 Décision d'homologation

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire a accordé l'homologation temporaire à la matière active, isoxaflutole, et à la préparation commerciale, Converge 75WDG, pour la suppression de graminées et de latifoliées annuelles spécifiques dans les champs de maïs, conformément à l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*, à condition que la compagnie produise des études sur les cultures d'assolement et qu'elles soient examinées.

Liste des abréviations

γ-GT	γ-glutamyltransférase
4-HPPDase	4-hydroxyphényl-pyruvate dioxygénase
4-HPPD	4-hydroxyphényl-pyruvate
5'-NT	5'-nucléotidase
AA	absorption d'origine alimentaire
ALAT	alanine aminotransférase
ALS	acétolactate synthase
ASAT	aspartate aminotransférase
BOF	batterie d'observations fonctionnelles
BROD	benzoxyrésorufine *O*-débenzylase
CA	consommation alimentaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CE_{25}	concentration efficace 25 %
CE_{50}	concentration efficace 50 %
CG	chromatographie en phase gazeuse
Ci	curie (mesure de la radioactivité)
CL_{50}	concentration létale médiane
CLHP	chromatographie liquide haute performance
CMM	cote maximale moyenne (à 24, 48 et 72 h)
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CSENO	concentration sans effet nocif observable
CSEO	concentration sans effet observable
DA	délai d'attente
DAMM	Diamètre aérodynamique moyen en masse
DJA	dose journalière admissible
DL_{50}	dose létale médiane
DRA	dose aiguë de référence
EROD	éthoxyrésosurfine *O*-déséthylase
F_0	animaux parentaux
F_1	descendants de la première génération
F_2	descendants de la deuxième génération
FS	facteur de sécurité
h	heure
Hb	hémoglobine
Hct	hématocrite
4-HPLA	4-hydroxyphényl lactate
4-HPPD	*p*-hydroxyphényl-pyruvate
4-HPPDase	4-hydroxyphényl-pyruvate dioxygénase
JPT	jours post-traitement
K_{co}	coefficient d'adsorption (fait le lien entre le K_d et la teneur en mat. organique de l'échant. de sol)

K_d	coefficient d'adsorption (rapport entre la concentration dans le sol à celle dans l'eau, dans les conditions d'essai)
K_{ow}	coefficient de partage eau-octanol
LD	limite de détection d'une méthode
LMR	limites maximales de résidus
LQ	limite de quantification
m/v	masse/volume
m. a.	matière active
m. c.	masse corporelle
m. s.	masse sèche
MAP	matière active pure
MAQT	matière active de qualité technique
ME	marge d'exposition
MROD	méthoxyrésosurfine *O*-déméthylase
n	nombre d'essais
nm	nanomètres
NTBC	2-(2-nitro-4-trifluorométhylbenzoyl)cyclohexane-1,3-dione
NZW	New Zealand White
Pa	pascals
PA	phosphatase alcaline
PAB	produit agricole brut
PG	propylèneglycol
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
pK_a	constante de dissociation
ppm	parties par million
PROD	pentoxyrésosurfine *O*-dépentylase
Q_1*	Valeur par défaut (de l'estimation du risque de cancer par projection linéaire)
QAQ	quantité susceptible d'être absorbée quotidiennement
RP	résidu préoccupant
S	(système d'activation métabolique préparé à partir de foies de rats induits à l'Aroclor 1254
SD	Sprague-Dawley
SENO	seuil d'effets nocifs observables
SEO	seuil d'effets observables
SM	spectrométrie de masse
$t_{1/2}$	demi-vie
T_3	tri-iodothyronine
T_4	thyroxine
TD_{50}	temps de dissipation à 50 %
TD_{90}	temps de dissipation à 90 %
UDPGT	uridine 5'-diphosphate-glucuronyltransférase
v/v	volume/volume

Annexe I Sommaire des études sur la toxicité de l'isoxaflutole (RPA 201772)

Métabolisme
Taux et importance de l'absorption et de l'excrétion : absorption rapide à 1,0 comme à 100 mg/kg m. c. La concentration maximale dans le sang entier est atteinte en moins d'une heure, peu importe la dose. Les données disponibles sur l'excrétion urinaire (radioactivité décelée dans l'urine, dans l'eau de rinçage des cages et dans les tissus) permettent d'estimer que la proportion moyenne de la dose administrée et absorbée s'élève à environ 39, 73 et 75 % chez les groupes exposés à la dose élevée, à la dose faible et à la dose répétée, respectivement. L'élimination est rapide et elle est proportionnelle à la dose. Chez les sujets exposés à la dose élevée, elle se fait surtout par les fèces (environ 55-63 % de la dose administrée). Chez ceux exposés aux faibles doses, unique ou à répétition, elle se fait surtout par l'urine (environ 68-74 % de la dose administrée). La majeure partie de la radioactivité est éliminée au bout de 24 et de 48 h après l'administration de la dose chez les sujets exposés à la faible et à la forte dose, respectivement. La phase d'élimination terminale $T_{½}$ se chiffre à environ 60 h chez les deux sexes et aux deux doses. L'élimination plus intense dans les fèces, à la dose élevée, peut être attribuable à la saturation de l'absorption, donnant lieu à l'élimination du composé initial non transformé. La récupération moyenne de la radioactivité dans les tissus au bout de 168 h après l'administration de la dose est peu importante. Cela indique qu'il se produit sans doute une bonne clearance systémique de la substance à l'essai et qu'il y a peu de potentiel d'accumulation. L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion de l'isoxaflutole ne sont pas influencés par l'administration de la dose orale à répétition. Distribution et organes cibles : Peu importe le sexe, la distribution de la fraction radioactive dans les tissus semble être la même. Chez les sujets exposés à la dose élevée, la concentration la plus élevée est observée dans le plasma et dans le sang, chez les deux sexes, et, dans une moindre mesure, dans le foie et les reins des mâles ainsi que dans le foie, les reins, les poumons et le coeur des femelles. Dans les groupes exposés à une faible dose unique ou à répétition, les concentrations tissulaires les plus élevées sont trouvées dans le foie et les reins. Composés d'importance toxicologique : Le RPA 201772 est rapidement et considérablement métabolisé. Le dicétonitrile RPA 202248 constitue le principal métabolite (70-85 % de la dose administrée). Le RPA 203328 (0,6-3,6 % de la dose administrée), le RPA 207048, le RPA 205834 et le RPA 205568 sont les métabolites mineurs. Le composé initial, le RPA 201772, n'a été décelé que dans les extraits fécaux du groupe exposé à la dose élevée pendant les 24 premières heures. Les résultats suggèrent qu'il ne s'est produit que des réactions de type I. Rien n'indique la présence de métabolites résultant des réactions du type II (conjugaison).

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Études sur la toxicité aiguë (RPA 201772)			
Orale (test limite)	Rats albinos SD (5 sujets/sexe), dose: 5000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 5000 mg/kg m. c.	Pas d'observation clinique ou pathologique directement observable; pas d'effet attribuable au traitement sur la m. c. Faible toxicité
Cutanée (test limite)	Lapins NZW (5 sujets/sexe), dose: 2000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 2000 mg/kg m. c.	Pas d'observation clinique ou pathologique directement observable; pas d'effet attribuable au traitement sur la m. c. Faible toxicité

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Respiratoire (4 h, corps entier)	Rats SD (5 sujets/sexe), dose nominale: 15,5 mg/L, dose analytique: 5,23 ± 0,50 mg/L	CL_{50} > 5,23 mg/L	Pas d'effet clinique; pas d'effet attribuable au traitement sur la m. c.; une ♀ souffrait d'une légère congestion pulmonaire. (diamètre aérodynamique moyen en masse [DAMM] = 3,1 μm, écart-type géométrique [ÉTG] = 1,95) Faible toxicité
Irritation de la peau	Lapin NZW (5 sujets/sexe), dose: 0,5 g subst. à l'essai (SE) dans une solution de carboxyméthylcellulose à 0,5% volume/ volume (v/v)	IMI: 0,17/8 à 1 h MAS: 0/8	Pas irritant
Irritation des yeux	Lapins NZW (3 sujets/sexe), dose: 0,1 g SE	IMI: 5,83/110 à 1 h MAS: 0/110	Très peu irritant
Sensibilisation de la peau (méthode Buehler modifiée)	Cobayes albinos Dunkin–Hartley (10 sujets/sexe dans groupe d'essai, 5 sujets/sexe dans groupe témoin), traitement d'induction (flanc gauche) 0,25 mL de SE dans solution propylène glycol (PG) 50% p/v, provocation (flanc droit) site 1: 0,25 mL de PG, site 2: 0,25 mL de SE à 10 % p/v dans PG, site 3: 0,25 mL de SE à 50 % p/v dans PG	Pas de réaction cutanée observée à 24 ou 48 h après la provocation. Sensibilisation des témoins positifs, ce qui établit la sensibilité du test.	Pas un sensibilisant cutané

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Sensibilisation de la peau (test de maximalisation)	Cobayes albinos Dunkin–Hartley (10 sujets/sexe dans groupe d'essai, 5 sujets/sexe dans groupe témoin), traitement d'induction sous-cutané site 1: 0,1 mL adjuvant complet Freunds 50% v/v (ACF), site 2: 0,1 mL SE 10% p/v dans PG, site 3: 0,1 mL SE 10% p/v dans PG dans ACF, induction topique: 0,6 mL SE 50% p/v dans PG, provocation flanc gauche : 0,03 mL PG, flanc droit (deux sites) site 1: 0,03 mL SE 50% p/v dans PG, site 2: 0,03 mL SE 10% p/v dans PG	Pas de réaction cutanée observée à 24 ou 48 h après la provocation. Sensibilisation des témoins positifs, ce qui établit la sensibilité du test.	Pas un sensibilisant cutané
Études sur la toxicité aiguë : formulation herbicide Converge 75 WDG			
Orale (test limite)	Rats albinos SD (5 sujets/sexe), dose: 5000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 5000 mg/kg m. c.	Signes cliniques comprennent diarrhée et souillure péri-anale de la fourrure, pas d'effet pathologique directement observable ou attribuable au traitement sur la m. c. Faible toxicité Pas de recommandation relative à l'étiquetage
Cutanée (test limite)	Lapins NZW (5 sujets/sexe), dose : 2000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 2000 mg/kg m. c.	Pas d'effet clinique ou pathologique directement observable attribuable au traitement et pas d'effet attribuable au traitement sur la m. c. Faible toxicite Pas de recommandation relative à l'étiquetage
Respiratoire (4 h, corps entier)	rats albinos SD (5 sujets/sexe), dose nominale : 21,0 mg/L, dose réelle : 5,26 mg/L	CL_{50} > 5,26 mg/L	Pas d'effet attribuable au traitement clinique ou directement observable et pas d'effet attribuable au traitement sur la m. c. (DAMM = 2,30 μm, ÉTG = 2,5) Faible toxicité Pas de recommandation relative à l'étiquetage

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Irritation primaire des yeux	Lapins NZW (3 sujets/sexe), dose : 0,1 mL (environ 80 mg SE)	IMI: 13,5/110 à 1 h MAS: 6,89/110	Très peu irritant Pas de recommandation relative à l'étiquetage
Irritation cutanée primaire	Lapins NZW (3 sujets/sexe), dose: 0,5 g dans 0,2 mL eau	IMI: 0,83/8 à 1 h MAS: 0,56/8	Très peu irritant Pas de recommandation relative à l'étiquetage
Sensibilisation de la peau (méthode Buehler)	Cobayes albinos Dunkin–Hartley (5 sujets/sexe dans groupe d'essai et groupe témoin, dose: 0,3 mL SE 40% p/v dans solution aqueuse méthyl cellulose à 0,25% (p/v) pour l'induction (régions clavicule gauche et lombo-sacrée) et la provocation (clavicule droite)	24 h après la provocation, léger érythème par plaques (cote 0,5) observé chez 2/10 sujets d'essai et chez 3/10 témoins. 48 h après la provocation, léger érythème par plaques observé chez 1/10 sujets d'essai et chez 2/10 témoins.	Pas un sensibilisant cutané Pas de recommandation relative à l'étiquetage
Études à court terme			
Alimentaire 28 jours	10 souris CD-1/sexe/dose, doses : 0, 175, 700, 2800 et 7000 ppm (équival. à 0, 29, 121, 475 et 1140 mg/kg m. c./jour chez ♂♂ et 0, 35, 143, 534 or 1347 mg/kg m. c./jour chez ♀♀)	DSENO : 175 ppm (équival. à 29 mg/kg m. c./jour chez ♂♂ et 35 mg/kg m. c./jour chez ♀♀)	**175 ppm :** hausse masse hépatique (♂♂ et ♀♀) **700 ppm :** hausse conc. ALAT (♀♀), hausse masse hépatique (♂♂ et ♀♀), hypertrophie du foie (♂♂), hypertrophie hépatocellulaire centro-lobulaire (♂♂ et ♀♀) et nécrose hépatocellulaire (♂♂) **2800 ppm :** hausse conc. ALAT (♂♂ et ♀♀) et ASAT, hausse masse hépatique (♂♂ et ♀♀), hypertrop/hie du foie (♂♂ et ♀♀), hypertrophie hépatocellulaire centro-lobulaire (♂♂ et ♀♀) et nécrose hépatocellulaire (♂♂ et ♀♀) **7000 ppm (♂♂ et ♀♀) :** hausse conc. ALAT et ASAT, hausse masse hépatique, hypertrophie du foie, stries blanches sur le foie, hypertrophie hépatocellulaire centro-lobulaire, nécrose hépatocellulaire et hématopoïèse extramédullaire splénique.

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Alimentaire 90 jours	12 souris CD-1/sexe/ dose, doses : 0, 50, 1000 et 2000 ppm (équival. à 0, 7,6, 170 et 324 mg/kg m. c./jour chez ♂♂ et 0, 8,7, 81 et 376 mg/kg m. c./jour chez ♀♀)	DSENO : 50 ppm (équival. à 7,6 mg/kg m. c./jour chez ♂♂ et 8,7 mg/kg m. c./jour chez ♀♀)	**50 ppm :** ♂♂ hausse absolue masse hépatique **1000 ppm :** ♂♂ hausse masse hépatique et hausse fréquence des cas d'hypertrophie périacineuse. **2000 ppm :** ♂♂ et ♀♀ hausse conc. ASAT et ALAT, hausse masse hépatique et hypertrophie hépatocellulaire périacineuse. **Témoins à la fin :** (sem. 13) m. c.: ♂♂ 41,6 g; ♀♀ 30,6 g **Témoins à la fin :** (sem. 13) consomm. **Alimentaire quot. :** ♂♂ 5,2 g/sujet; ♀♀ 5,7 g/sujet.
Alimentaire 90 jours (six semaines de traitement, sept de rétablissement)	10 rats CD/sexe/dose, doses : 25, 100, 400 et 1000 mg/kg m. c./jour	Pas de DSEO ou DSENO déterminée.	**Effets significatifs :** baisse m. c. et efficacité alim. à 400 (♀♀) et 1000 (♂♂ et ♀♀) mg/kg m. c./jour, baisse consomm. alim. à 1000 mg/kg m. c./jour (♂♂) Effets cliniques et ophtalmologiques : hausse fréquence cas opacification yeux et opacification cornéenne toutes doses (sauf ♀♀ à 25 mg/kg m. c./jour), avec kératite associée (♂♂ à ≥100 mg/kg m. c./jour) et vascularisation (♂♂ et ♀♀ à ≥100 mg/kg m. c./jour); fréquence sans lien avec la dose, ♂♂ plus susceptibles. Effets histopathologiques **Yeux (cornée) :** épaississ. général épithélium, réactions fibroblastiques subépithéliales et vascularisation du stroma (♂♂ et ♀♀ à ≥100 mg/kg m. c./jour). Les signes attribuables au traitement sont inversés après la période de rétablissement. de 7 sem.

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Alimentaire 90 jours	10 rats CD/sexe/dose, doses : 0, 1, 3, 10 et 100 mg/kg m. c./jour	DSEO : 3 mg/kg m. c./jour	**Effets cliniques :** hausse fréquence opacification des yeux à 10 (♂♂) et 100 (♂♂ et ♀♀) mg/kg m. c./jour **Effets ophtalmologiques :** hausse fréquence des cas d'opacification cornéenne à 10 (♂♂) et 100 (♂♂ et ♀♀) mg/kg m. c./jour, avec vascularisation associée (♂♂ à ≥10 mg/kg m. c./jour, ♀♀ à 100 mg/kg m. c./jour), kératinisation (♂♂ à 100 mg/kg m. c./jour) et iritis (♂♂ à ≥10 mg/kg m. c./jour et ♀♀ à 100 mg/kg m. c./jour) Effets histopathologiques **Yeux :** exfoliation cell. épithéliales superficielles (♂♂ et ♀♀ à 100 mg/kg m. c./jour), épaississ. général cell.épithéliales (♂♂ à 100 mg/kg m. c./jour), épaississ. focal cell. épithéliales (♂♂ à 100 mg/kg m. c./jour), formation vacuoles dans cell.épithéliales (♂♂ à ≥10 mg/kg m. c./jour et ♀♀ à 100 mg/kg m. c./jour), inflammation de l'épithélium (♂♂ et ♀♀ à 100 mg/kg m. c./jour), réactions fibroblastiques subépithéliales (♂♂ et ♀♀ à 100 mg/kg m. c./jour) et vascularisation du stroma (♂♂ à ≥10 mg/kg m. c./jour et ♀♀ à 100 mg/kg m. c./jour) Effets sur la cornée jugés réversibles, compte tenu de l'étude précédente de 90 jours sur le rat (6 sem. traitement, 7 sem. rétablissement). Hausse masse hépatique (♂♂ à 100 mg/kg m. c./jour), hausse fréquence hypertrophie hépatocellulaire périacineuse. (♂♂ à 100 mg/kg m. c./jour). **Témoins à la fin :** (sem. 13) m. c .:♂♂ 497 g, ♀♀ 312 g **Témoins à la fin :** (sem. 13) consomm. alimentaire quot.: ♂♂ 28,6 g/sujet; ♀♀ 20,2 g/sujet.
Capsules six semaines, régime alimentaire deux semaines	1♂ et 1 ♀ beagle, doses en capsules : 1000 mg/kg m. c./jour, alimentaire 25 000 ppm (environ 1000 mg/kg m. c./jour)	Pas de DSEO ou DSENO déterminée.	Hausse masse hépatique chez les deux sujets.

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Alimentaire 52 semaines	5 beagle/sexe/dose, doses : 0, 240, 1200, 12 000 et 30 000 ppm (équival. à 0, 8,41, 45,33, 498 et 1254 mg/kg m. c./jour chez ♂♂ et 0, 8,56, 44,81, 453 et 1265 mg/kg m. c./jour chez ♀♀)	DSEO : 1200 ppm (équival. à 45,3 mg/kg m. c./ jour chez ♂♂ et 44,8 mg/kg m. c./ jour chez ♀♀) SEO : 12 000 ppm équival. à 453 mg/kg m. c./ jour chez ♂♂ et 498 mg/kg m. c./ jour chez ♀♀)	Baisse gain m. c. chez ♀♀ à 12 000 ppm et ♂♂ et ♀♀ à 30 000 ppm Anémie hémolytique régénérative chez ♀♀ à 12 000 ppm et ♂♂ et ♀♀ à 30 000 ppm (caractérisée par baisse érythrocytes, Hct et Hb, hausse ÉPC et hématopoïèse extramédullaire). À ≥12 000 ppm (♂♂ et ♀♀) hausse masse hépatique, activité AP, ALA, ASAT, 5'-NT et γ-GT, hypertrophie hépatocellulaire, hypertrophie centro-lobulaire coloration plus pluss intense du cytoplasme à la périphérie, nécrose et fibrose centro-lobulaire, vacuoles hépatocytes, appauvrissement centro-lobulaire en glycogène; pas de tissu néoplasique trouvé, ni chez les sujets traités ni chez les témoins.
Cutanée 21 jours	8 rats CD/sexe/dose, doses : 0, 10, 100 et 1000 mg/kg m. c./jour (8 h/jour revêtement semi-occlusif)	DSENO : 1000 mg/kg m. c./ jour	Hausse masse hépatique à 1000 mg/kg m. c./jour (les 2 sexes).
Toxicité chronique et oncogénécité			
Alimentaire 78 semaines (oncogénécité)	52 souris CD-1/sexe/dose, doses : 0, 25, 500 et 7000 ppm (équival. à 0, 3,2, 63,5 et 977,3 mg/kg m. c./jour chez ♂♂ et 0, 4,0, 77,9 et 1161,1 mg/kg m. c./jour chez ♀♀)	Effets chroniques : DSEO : 25 ppm (équival. à 3,2 mg/kg m. c./jour chez ♂♂ et 4,0 mg/kg m. c./jour chez ♀♀) Oncogénécité : ♀♀ adénomes et carcinomes hépatocellulaires DSEO : 500 ppm (équival. à 78 mg/kg m. c./jour) ♂♂	**500 ppm :** baisse m. c. et gain m. c. (♂♂), hausse fréquence hypertrophie hépatocellulaire périacineuse (♂♂), nécrose d'hépatocytes individuels (♂♂) et carcinomes hépatocellulaires (♂♂) **7000 ppm :** baisse m. c., gain m. c. et efficacité alim. (♂♂ et ♀♀), hausse fréquence de cas de distension abdominale (♂♂) et cyanose dans la partie ventrale de l'abdomen (♂♂ et ♀♀), hausse masse hépatique (♂♂ et ♀♀), hausse fréquence de masses dans le foie (♂♂ et ♀♀), hypertrophie ou tuméfaction de foies (♂♂), secteurs « de changements » dans le foie (♂♂), distension abdominale (♂♂), hypertrophie hépatocellulaire périacineuse (♂♂ et ♀♀), nécrose d'hépatocytes individuels (♂♂),

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Alimentaire 78 semaines (oncogénécité) (suite)		adénomes hépatocellulaires DSEO : 500 ppm chez ♂♂ (équival. à 64 mg/kg m. c./ jour), carcinomes hépatocellulaires DSEO : 25 ppm (équival. à 3.2 mg/kg m. c./jour)	érythrocytes dans hépatocytes (♂♂ et ♀♀), hépatocytes et cell. Kupffer gorgés de pigments (♂♂), vacuoles de graisses dans hépatocytes périacineux (♀♀), foyers basophiles et hausse ploïdie (♂♂) et hématopoïèse extramédullaire splénique (♂♂) hausse fréquence d'adénomes, de carcinomes hépatocellulaires et d'adénomes et de carcinomes combinés (♂♂ et ♀♀). Les adénomes hépatocellulaires apparus après environ 1 an chez ♂♂ à toutes doses et à environ 77–78 sem. chez ♀♀ à toutes doses. Chez ♂♂, il semble exister une tendance en fonction de la dose à l'apparition de carcinomes hépatocellulaires (à 78, 71, 52 et 47 sem. à 0, 25, 500 et 7000 ppm, respectivement) Ceux-ci sont apparus en premier chez ♀♀ à sem. 60, à 7000 ppm.

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Alimentaire 104 semaines (toxicité chronique)	75 rats SD/sexe/dose, doses : 0, 0,5, 2,0, 20 et 500 mg/kg m. c./jour Groupe suppl. de 20 rats/sexe/dose traité pendant 52 semaines, après quoi 10 rats/sexe/dose ont été sacrifiés et 10 autres rats/sexe/dose sacrifiés après une période de rétablissement de 8 semaines	Effets chroniques : DSEO : ♂♂ 0,5 mg/kg m. c./ jour, ♀♀ 2 mg/kg m. c./jour SEO : ♂♂ 2 mg/kg m. c./jour, ♀♀ 20 mg/kg m. c./jour Oncogénécité : adénomes et carcinomes hépatocellulaires DSEO : 20 mg/kg m. c./jour chez les 2 sexes. adénomes cell. folliculaires thyroïde DSEO : 20 mg/kg m. c./jour chez ♂♂.	**500 mg/kg m. c./jour** : baisse gain m. c. (♂♂ et ♀♀), consomm. alim. (♀♀) et efficacité alim. (♂♂ et ♀♀), hausse masse foie (♂♂ et ♀♀) et thyroïde (♂♂) hausse fréquence stature fragile, démarche anormale, emploi limité des membres, opacification cornéenne chez ♂♂ et ♀♀,hausse fréquence tuméfaction de foies (♂♂), « secteurs de changement » (♂♂) et masses (♂♂ et ♀♀) dans le foie, thyroïdes foncées et distendues avec masses (♂♂), hypertrophie hépatocellulaire périacineuse (♂♂ et ♀♀), dégénérescence kystique focale (♂♂), hépatocytes spumeux partie moyenne du foie (♂♂ et ♀♀), vieillissement prématuré canal cholédoque au niveau de la veine porte (♂♂ et ♀♀), foyers de cell. claires et basophiles (♀♀), hépatocytes gorgés de pigments (♀♀), lésions oculaires chez ♂♂ (dont kératite, vascularisation du stroma, épaississ. épithélium et exfoliation cell. épithéliales superficielles), hyperplasie thyroïdienne folliculaire (♂♂ et ♀♀), dégénérescence axonale et myélinique nerf sciatique (♂♂ et ♀♀), et dégénérescence focale et inflammation musculaire de la cuisse (♂♂ et ♀♀), hausse fréquence d'adénomes, de carcinomes hépatocellulaires et d'adénomes et de carcinomes combinés (♂♂ et ♀♀) et adénomes cell. folliculaires thyroïdiennes (♂♂)

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Alimentaire 104 semaines (toxicité chronique) (suite)			**20 mg/kg m. c./jour :** hausse masse foie (♂♂) et thyroïde (♂♂), hausse fréquence opacification cornéenne (♂♂), tuméfaction foie (♂♂), thyroïdes sombres et hypertrophiées, avec présence masses (♂♂), lésions oculaires (♂♂), hypertrophie hépatocellulaire périacineuse (♂♂ et ♀♀), dégénérescence kystique focale (♂♂), hépatocytes spumeux partie moyenne du foie (♂♂), vieillissement prématuré canal cholédoque au niveau de la veine porte (♂♂ et ♀♀), hyperplasie thyroïdienne kystique cell. folliculaires (♂♂), dégénérescence axonale et myélinique nerf sciatique (♂♂) et dégénérescence focale et inflammation musculaire (♂♂) de la cuisse. **2,0 mg/kg m. c./jour :** hausse fréquence kératite (♂♂). Adénomes hépatocellulaires observés en premier à 365 jours chez ♂♂ à 500 mg/kg m. c./jour et à 427 jours chez ♀♀ à 500 mg/kg m. c./jour, à comparer à 728 jours chez témoins ♂♂ et ♀♀. Carcinomes hépatocellulaires observés en premier à 646 jours chez ♂♂ à 500 mg/kg m. c./jour, à comparer à 594 jours chez groupe témoin , et à 426 jours chez ♀♀ à 500 mg/kg m. c./jour) à comparer à 728 jours chez le groupe témoin. Adénomes cell. folliculaires thyroïdiennes observés pour la première fois à 612 jours chez ♂♂ à 500 mg/kg m. c./jour, à comparer à 647 jours chez le groupe témoin.

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Toxicité sur le plan de la reproduction et du développement			
Alimentaire, plusieurs générations	30 rats CD/sexe/dose, dose cible : 0, 0,5, 2, 20 et 500 mg/kg m. c./jour, dose réelle ♂♂ : 0,45, 1,76, 17,4 et 414 mg/kg m. c./jour, ♀♀ : 0, 0,46, 1,79, 17,7 et 437 mg/kg m. c./jour	DSEO : Toxicité systémique 2,0 mg/kg m. c./jour Toxicité reproduction 2,0 mg/kg m. c./jour	Toxicité systémique Adultes: baisse m. c., gain m. c. et consomm. alimentaire chez adultes F_0 et F_1 (♂♂ et ♀♀) à 500 mg/kg m. c./jour hausse masse hépatique, hypertrophie hépatocellulaire centro-lobulaire chez adultes F_0 et F_1 (♂♂ et ♀♀) à 20 et 500 mg/kg m. c./jour Formation vacuoles hépatocellulaires chez ♂♂ F_0 et F_1 à 500 mg/kg m. c./jour et chez ♂♂ F_1 à 20 mg/kg m. c./jour hausse fréquence kératite chronique, unilatérale et bilatérale, inflammation cornéenne subaiguë chez adultes F_1 (♂♂ et ♀♀) à 500 mg/kg m. c./jour Petits et nouvellement sevrés : hausse fréquence kératite chronique chez petits et nouvellement sevrés F2 à 500 mg/kg m. c./jour (♂♂ et ♀♀) **Toxicité reprod. et dével. :** hausse nombre ♀♀ chez génération F_0 avec mort-nés à 500 mg/kg m. c./jour, hausse nombre mort-nés chez petits F_1 à 20 et 500 mg/kg m. c./jour, baisse m. c. et sous-dével papilles rénales chez petits F_1 et F2 à 500 mg/kg m. c./jour (♂♂ et ♀♀), baisse index viabilité chez petits F_1 et F2 à 500 mg/kg m. c./jour et chez petits F_1 à 20 mg/kg m. c./jour, baisse m. c. et absence de lait dans estomac petits F_1 et F2 à 500 mg/kg m. c./jour (♂♂ et ♀♀)

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Pouvoir tératogène	25 ♀♀ rat SD accouplées/dose, doses: 0, 10, 100 et 500 mg/kg m. c./jour	DSEO Toxicité mères 100 mg/kg m. c./jour DSENO Toxicité dével. 10 mg/kg m. c./jour DSEO Tératologie 500 mg/kg m. c./ jour, pas jugé être tératogène.	**Toxicité maternelle :** baisse m. c., gain m. c. et consomm. alimentaire à 500 mg/kg m. c./jour **Toxicité dével.** **500 mg/kg m. c./jour :** baisse nombre sujets 13/13 côtes, hausse fréquence sujets 13/14 et 14/14 côtes et élargissement 14^{e} côte/côtes, hausse fréquence oedème sous-cutané 100 et 500 mg/kg m. c./jour : baisse masse foetus associée à hausse du nombre petits foetus et baisse celui gros foetus, retard de croissance (ossification moins poussée 3^{e}, 4^{e}, 5^{e} pièecs sternales, des vertèbres caudales, des métacarpes et métatarses, des os pubiens, du corps de la 1ère vertèbre thoracique), baisse fréquence de cas 4/4 métacarpes et métatarses et hausse 3/4 métacarpes et métatarses, hausse fréquence hémorr. sous-cutanées. **10 mg/kg m. c./jour :** hausse fréquence ossification incomplète 3^{e} pièce sternale, baisse fréquence cas 4/4 métacarpes et métatarses, et hausse 3/4 métacarpes et métatarses
	25 lapins NZW ♀♀ accouplées /dose, doses: 0, 5, 20 et 100 mg/kg m. c./jour	DSEO Toxicité mères 20 mg/kg m. c./jour DSENO Toxicité développement 5 mg/kg m. c./jour DSEO Tératologie 100 mg/kg m. c./ jour, pas jugé être tératogène.	**Toxicité maternelle :** baisse m. c., gain m. c. consomm. alimentaire et prod. mat. fécales à 100 mg/kg m. c./jour. Hausse nombre résorptions tardives avec hausse pertes post-implantation associée et légère baisse nombre petits viables/portée à 100 mg/kg m. c./jour **Toxicité développement :** **100 mg/kg m. c./jour :** hausse fréquence cas 1ère côte/côtes rudimentaires, baisse ossification os pubiens et hausse fréquence incisives qui n'ont pas percé **20 et 100 mg/kg m. c./jour :** hausse fréquence cas 27^{e} vert. présacrée, hausse fréquence cas 13/13 côtes, baisse fréquence cas 12/12 côtes et baisse ossification épiphyses os longs des membres, des métacarpes et des phalanges. **5 mg/kg m. c./jour :** hausse fréquence cas 27^{e} vert. présacrée

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Mutagénécité			
Salmonella typhimurium (test d'Ames)	Souches *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538	RPA 201772 à 0, 25, 50, 100, 250, 500, 1000, 2500 et 5000 µg/plaque ± activation métabolique S9	Négatif
Salmonella typhimurium (test d'Ames)	Souches *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102, TA1535 et TA1537	RPA 202248 (métabolite de RPA 201772) à 0, 100, 250, 500, 1000, 2500 et 5000 µg/plaque ± activation métabolique S9	Négatif Cytotoxicité minimale à 5000 µg/plaque avec mélange S9 (méthode incorporation sur plaque) et sans mélange S9 (préincubation)
Salmonella typhimurium (test d'Ames)	Souches *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538	RPA 203328 (métabolite de RPA 201772) à 0, 100, 250, 500, 1000, 2500 et 5000 ± activation métabolique S9	Négatif Cytotoxicité observée à ≥2500 µg/plaque ± mélange S9
Essai in vitro sur les mutations dans des cellules de mammifères	L5178Y TK ± cellules lymphome murines	RPA 201772 à 0, 37,5, 75, 150, 300 et 600 µg/mL ± activation métabolique S9	Négatif
Essai in vitro sur les mutations dans des cellules de mammifères	Cellules pulmonaires hamster chinois V79	RPA 201772 à 0, 6,25, 12,5, 25, 50 et 100 µg/mL ± activation métabolique S9	Négatif
Esai cytogénétique in vitro sur des cellules de mammifères	Lymphocytes humains	RPA 201772 à 0, 75, 150, 300 et 500 µg/mL ± activation métabolique S9	Négatif
Essai cytogénétique in vitro sur des cellules de mammifères	Lymphocytes humains	RPA 201772 à 0, 75, 300 et 600 µg/mL ± activation métabolique S9	Négatif
Essai du micronoyau chez la souris	Cellules murines moelle osseuse	RPA 201772 à 0, 200, 1000 et 5000 mg/kg m. c.	Négatif

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Études spéciales			
Sur la neurotoxicité aiguë	Rats CD ♂♂ et ♀♀ (10 sujets/sexe/dose)	Doses : 0, 125, 500 et 2000 mg/kg m. c.	DSEO **Systémique et neurotoxicité :** 2000 mg/kg m. c. Réduction étalement du pied qui se pose au sol au jour 15 chez ♂♂ à 500 et 2000 mg/kg m. c., mais valeurs comparables à celles précédant le test
Sur la neurotoxicité subchronique	Rats SD ♂♂ et ♀♀ (10 sujets/sexe/dose)	Doses : 0, 25, 250 et 750 mg/kg m. c./jour	DSEO **Toxicité systémique** : 250 mg/kg m. c./jour **Neurotoxicité** : 750 mg/kg m. c./jour baisse m. c. et gain m. c. ♂♂ à 750 mg/kg m. c./jour Pas d'effet neurotoxique significatif, attribuable au traitement
Estimation des tumeurs thyroïdiennes chez le rat mâle	Rats SD ♂♂ (10 rats/groupe)	Dose : 0 et 500 mg/kg m. c./ jour Témoin positif : 80 mg/kg m. c./jour phénobarbital sodique	Baisse conc. T_4 et peu ou pas de changement de la conc. T_3 hausse masse foie et thyroïde, hypertrophie de foies, hausse conc. et masse totale protéines microsomales hépatiques et hausse conc. cytochrome P_{450} microsomal. hausse activité PROD type I et UDPGT type II, hausse clearance systémique ^{125}I-thyroxine et baisse concomitante conc. T_4 et $T_{½}$, hausse absorption iode par la thyroïde
Alimentaire de 14 jours, examen de l'effet sur les enzymes hépatiques chez le mâle de la souris CD-1	Souris CD-1 (25 sujets/dose) microsomes hépatiques	Doses: 0, 175, 700, 2800 et 7000 ppm	Pas de DSEO Hausse masse de foies à 700 ppm et plus, hausse conc. totale cytochrome P_{450} microsomal à 700 ppm et plus, hausse absolue et relative activité PROD à 175 ppm et plus et à 700 ppm et plus, respectivement, hausse absolue et relative activité BROD à 175 ppm et plus, pas d'induction significative d'autres isoenzymes P_{450} (EROD ou MROD) ou de hausse prolifération peroxysomes (activité acide laurique 11- et 12-hydroxylase) Au bilan, l'isoxaflutole semble induire les enzymes du cytochrome P_{450} comme le fait le phénobarbital

Étude	Espèce/souche et doses	DSEO/DSENO /SEO mg/kg m. c. par jour	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Alimentaire de 14 jours, examen de l'effet sur les enzymes hépatiques chez le mâle du rat SD	Rats SD (5 sujets/dose)	Doses: 0, 10, 100 et 400 mg/kg m. c./jour	Pas de DSEO Hausse masse de foies à toutes doses, hausse absolue et relative activité PROD et BROD à toutes doses, pas d'induction significative d'autres isoenzymes P_{450} (EROD ou MROD) ou de hausse prolifération peroxysomes (activité acide laurique 11- et 12-hydroxylase) Au bilan, l'isoxaflutole semble induire les enzymes du cytochrome P_{450} comme le fait le phénobarbital

Annexe II Effets sur les espèces non ciblées

Tableau 1 Sommaire de la toxicité de l'isoxaflutole pour des organismes terrestres non visés

Groupe	Organismes	Effet	DSEO ou CSEO (mg m. a./kg)	CL/C_{50} ou DL_{50} (mg m. a./kg)	Classement
Avifaune sauvage	colin de Virginie (*Colinus virginanus*)	oral aigu	2150	>2150	non toxique
		alimentaire	5000 5200[1]	>5000 >5200[1]	non toxique
	canard colvert (*Anas platyrhynchos*)	oral aigu	2150	>2150	non toxique
		alimentaire	5000	>5000	non toxique
Mamm. sauvages	rat	oral aigu	—	>5000	non toxique
Invertébrés	abeille domestique (*Apis mellifera*)	aigu par contact	100 μg m. a./abeille	>100 μg m. a./abeille	non toxique
		oral aigu	168,7 μg m. a./abeille	>168,7 μg m. a./abeille	non toxique
	lombric (*Eisenia foetida*)	aigu	1000	>1000	sans effet
Végétaux	germination des semences	soya[2], longueur radicule[3]	109,8 g m. a./ha	201,75 g m. a./ha (CE_{25})	
	levée des plantules	navet[2], longueur pousse[3]	0,3 g m. a./ha	0,44 g m. a./ha (CE_{25})	toxique
	vigueur végétative	navet[2], masse racine[3]	0,095 g m. a./ha	0,13 g m. a./ha (CE_{25})	toxique

1 RPA 202248
2 Espèce la plus sensible
3 paramètre

Tableau 2 Sommaire de la toxicité de l'isoxaflutole sur des organismes aquatiques non visés

Groupe	Organisme	Effet	CSEO (mg m. a./L)	CE_{50} ou CL_{50}[1] (mg m. a./L)	Classement
Invertébrés	daphnie (*Daphnia magna*)	aigu	1,5 59,6[2] 150,0[3] 59,6[4]	>1,5 >59,6 >150,0 >59,6	non toxique
		chronique	0,35	0,67 (SEO)	non toxique
	mysidacé (*Mysidopsis bahia*)	aigu	0,005 0,83[2]	0,018 3,7	très fortement toxique modérément toxique
	huître américaine d'Amérique (*Crassostrea virginica*)	croissance coquille	0,98	3,4	modérément toxique
Poisson	truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)	aigu	1,7 3,8[2] 130,0 77,1[4]	>1,7 >33,8 160,0[3] >77,1	modérément toxique légèrement toxique non toxique légèrement toxique
	crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*)	aigu	4,5	>4,5	modérément toxique
	tête-de-boule (*Cyprinodon variegatus*)	aigu	6,4	>6,4	modérément toxique
	truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*)	chronique (1ers stades évolution)	0,1	0,19	toxique
Algues	*Selenastrum capricornutum*	biomasse	0,016 2,4[3]	0,12 >9,4	très toxique légèrement toxique
	Anabena flos-aquae	biomasse	0,0086	0,17	très toxique
	Navicula pelliculosa	biomasse	0,0031	0,38	très toxique
	Scenedesmus subspicatus	biomasse	2011532	>20,0 >15,0 10,5	non toxique non toxique non toxique
	Skeletonema costatum	biomasse	0,0022	0,11	très toxique
Végétaux	lenticule (*Lemna gibba*)	biomasse	0,0011	0,0032	très fortement toxique

1 La faible solubilité dans l'eau de l'isoxaflutole de qualité technique, donnant lieu à un phénomène de précipitation, a limité le choix des plages de concentration dans toutes les études sur la toxicité en milieu aquatique. Par conséquent, la plupart des effets toxicologiques de référence dépassent la plus forte concentration testée.

2 RPA 202248

3 RPA 203328

4 RPA 205834

Tableau 3 Concentration environnementale maximale de l'isoxaflutole prévue sur la végétation immédiatement après l'application de 105 g m. a./ha

Compartiment environnemental	Concentration masse fraîche[1] [mg/kg]	Rapport masse fraîche/sèche[2]	Concentration masse sèche [mg/kg]
graminées courtes	22,47	3,3	74,15
feuilles et cultures de légumes feuilles	11,77	19,0	129,36
graminées longues	10,3	4,4	45,28
cultures fourragères	5,46	5,4	29,48
petits insectes	5,46	3,8	20,75
cosses et semences	1,12	3,9	4,38
gros insectes	0,94	3,8	3,55
grains et semences	0,94	3,8	3,55
fruits	0,65	7,6	4,95

1 Selon des corrélations présentées dans Hoerger et Kenaga (1972) et dans Kenaga (1973)
2 Rapport masse fraîche/sèche tiré d'Harris (1975) et de Spector (1956)

Tableau 4 Sommaire de l'évaluation du risque pour des organismes terrestres

Organisme	Effet	DSEO ou CSEO (mg m. a./kg)	CPE (mg m. a./kg)	Facteur de risque	Facteur de sécurité	Risque	Mesures d'atténuation
Colvert	oral aigu	2150		11 727 jours pour atteindre la DSEO		non	non requises
	alimentaire	>5000	3,6		1390	non	non requises
Colin	oral aigu	2150		2150 jours pour atteindre la DSEO		non	non requises
	alimentaire	500 052 001	12,6		397412	non	non requises
Mammifères (rat)	oral aigu	500 (1/10 de DL_{50})		1268 jours pour atteindre la DSEO		non	non requises
Lombric	aigu	1000	0,046	$4,6 \times 10^{-5}$	$2,2 \times 10^{4}$	non	non requises
Abeille domestique	aigu contact	100 µg/abeille	3,55 µg/ abeille	0,035	28,2	non	non requises
	oral aigu	168,7 µg/abeille	3,55 µg /abeille	0,02	47,5	non	non requises

1 RPA 202248

Tableau 5 Sommaire de l'évaluation du risque pour des organismes aquatiques

Organisme	Effet	CSEO (mg m. a./L)	CPE (mg m. a./L)	Facteur de risque	Facteur de sécurité	Risque	Mesures d'atténuation
mysidacé	aigu	0,005	0,035	7	0,14	risque	zone tampon de 7 m
truite arc-en-ciel	aigu	1,7	0,035	0.02	48	aucun risque	non requises
Anabena flosaque	aigu	0,0086	0,035	4	0,25	risque	zone tampon de 4 m
Navicula pelliculosa	aigu	0,0022	0,035	16	0,06	risque	zone tampon de 15 m
Lemna gibba	aigu	0,0011	0,035	32	0,03	risque	zone tampon de 22 m

Annexe III Efficacité

Tableau 1 Allégations avancées et acceptées, relatives au Converge 75 WDG appliqué en traitement prélevée dans les champs de maïs

Espèce	Dose proposée (g m. a./ha)	Dose acceptée (g m. a./ha)[1]
Échinochloa pied-de-coq (*Echinochloa crusgalli*)	105	105
Sétaire verte (*Setaria viridis*)	105	105
Panic capillaire (*Panicum capillare*)	79	79
Digitaire sanguine (*Digitaria sanguinalis*)	79	79
Digitaire astringente (*Digitaria ischemum*)	79	79
Chou gras ou chénopode blanc (*Chenopodium album*)	79	79
Amarante à racine rouge ou réfléchie (*Amaranthus retroflexus*)	79	79
Amarante de Powell (*Amaranthus powellii*)	79	
Petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia*)	79	79
Morelle noire de l'Est ou morelle (*Solanum ptycanthum*)	79	79
vélar fausse giroflée (*Erysimum cheiranthoides*)	79	79
Moutarde des champs ou sauvage (*Sinapis arvensis*)	79	79
Abutilon (*Abutilon theophrasti*)	79	79
plantain majeur ou Grand plantain (*Plantago major*) - plantules	79	79
Pissenlit ou pissenlit officinal (*Taraxacum officinale*) - plantules	79	79

[1] Allégation acceptée pour les champs cultivés avec des méthodes classiques de travail du sol uniquement.

Tableau 2 **Allégations avancées et acceptées, relatives au mélange de Converge 75 WDG et d'atrazine appliqué en traitement prélevée dans les champs de maïs**

Espèce	Dose proposée (g m. a./ha)	Dose acceptée (g m. a./ha)[1]
Échinochloa pied-de-coq (*Echinochloa crusgalli*)	79 -105 + 800-1063	79 + 800
Sétaire verte (*Setaria viridis*)	79 -105 + 800-1063	79 + 800
Panic capillaire (*Panicum capillare*)	79 -105 + 800-1063	79 + 800
Digitaire sanguine (*Digitaria sanguinalis*)	79 -105 + 800-1063	79 + 800
Digitaire astringente (*Digitaria ischemum*)	79 -105 + 800-1063	79 + 800
Chou gras ou chénopode blanc (*Chenopodium album*)	79 -105 + 800-1063	79 + 800
Amarante à racine rouge (*Amaranthus retroflexus*)	79 -105 + 800-1063	79 + 800
Amarante de Powell (*Amaranthus powellii*)	79 -105 + 800-1063	
Petite herbe à poux (*Ambrosia artemisiifolia*)	79 -105 + 800-1063	79 + 800
Morelle noire de l'Est (*Solanum ptycanthum*)	79 -105 + 800-1063	79 + 800
vélar fausse giroflée (*Erysimum cheiranthoides*)	79 -105 + 800-1063	79 + 800
Moutarde des champs (*Sinapis arvensis*)	79 -105 + 800-1063	79 + 800
Abutilon (*Abutilon theophrasti*)	79 -105 + 800-1063	79 + 800
Grand plantain (*Plantago major*) - plantules	79 -105 + 800-1063	79 + 800
Pissenlit (*Taraxacum officinale*) - plantules	79 -105 + 800-1063	79 + 800
Renouée persicaire (*Polygonum persicaria*)	79-105 + 800-1063	79 + 800
Renouée liseron (*Polygonum convolvulus*)	79-105 + 800-1063	

[1] Allégation acceptée pour les champs cultivés avec des méthodes classiques de travail du sol uniquement.

Tableau 3 **Comparaisons entre parcelles contiguës sur l'efficacité du Converge 75 WDG et de l'Aatrex Nine-0, et du Converge 75 WDG et de l'Aatrex 480**

Espèce	nombre essais	Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha +Aatrex Nine-0 à 800 g m. a./ha	Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha +Aatrex 480 à 800 g m. a./ha
Échinochloa pied-de-coq	1	100 %	100 %
Sétaire verte	4	92 %	98 %
Digitaire sanguine	1	99 %	99 %
Panic capillaire	4	95 %	85 %
Petite herbe à poux	4	100 %	100 %
Amarante à racine rouge	5	100 %	97 %
Morelle noire de l'Est	1	100 %	100 %
Chou gras	4	99 %	98 %
Moutarde des champs	1	100 %	100 %
Abutilon	1	100 %	100 %

Tableau 4 **Efficacité entre 43 et 57 JPT du Converge 75 WDG appliqué seul ou en mélange avec l'Aatrex Nine-0 dans un engrais azoté (28-0-0) comme vecteur**

Espèce	Nombre essais	Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha	Converge 75 WDG à 105 g m. a./ha	Converge 75 WDG à 79 g m. a./ha +Aatrex 480 à 800 g m. a./ha
Échinochloa pied-de-coq	1		96 %	94 %
Sétaire verte	2		97 %	97 %
Panic capillaire	1	91 %		95 %
Petite herbe à poux	2	100 %		100 %
Amarante à racine rouge	2	97 %		82 %
Chou gras	2	94 %		89 %
Vélar fausse giroflée	1	98 %		98 %
Renouée persicaire	1			92 %